(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월25일
(11) 등록번호 10-2317160
(24) 등록일자 2021년10월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/366 (2006.01) *C07D 493/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/366 (2013.01)
C07D 493/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7027814(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년06월27일
심사청구일자 2020년10월26일
(85) 번역문제출일자 2020년09월25일
(65) 공개번호 10-2020-0116176
(43) 공개일자 2020년10월08일
(62) 원출원 특허 10-2015-7002201
원출원일자(국제) 2013년06월27일
심사청구일자 2018년06월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/048310
(87) 국제공개번호 WO 2014/004902
국제공개일자 2014년01월03일
(30) 우선권주장
61/665,137 2012년06월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2008016554 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아마젠티스 에스에이
스위스 로잔 이피에프엘 이노베이션 파크 바티먼트 씨 (우: 1015)
(72) 발명자
블랑코-보세, 윌리엄
스위스 씨에이치-1010 로잔 체민 샹트메를르 13티
슈나이더, 베르나드
스위스 씨에이치-1009 풀리 애비뉴 데스 체리시에르 37
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

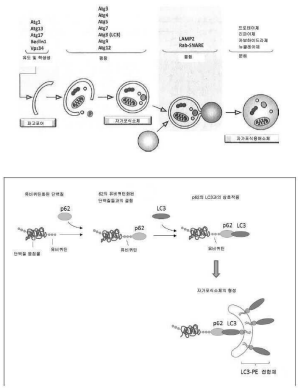
전체 청구항 수 : 총 8 항 심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 **우롤리틴 또는 이의 전구체를 투여에 의한 자가포식 향상 또는 장수 증가**

(57) 요 약

자가포식을 증가시키고 장수를 촉진하는데 유용한 방법, 화합물, 및 조성물이 개시된다. 상기 방법, 화합물, 및 조성물은 우롤리틴 및 우롤리틴 전구체 및 그의 용도에 관한 것이다. 어떤 우롤리틴은 식 I로 나타내고, 한편 어떤 우롤리틴 전구체는 식 IV로 나타낸다. 상기 우롤리틴은 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 또는 우롤리틴 D일 수 있다. 상기 우롤리틴 전구체는 엘라그산 또는 엘라지탄닌일 수 있다. 상기 방법은 화합물 및 조성물의 *생체내*, *생체외*, 및 *시험관내* 사용을 포함한다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

모우치로드, 로렌트

스위스 씨에이치-1007 로잔 애비뉴 데 쿠르 126

류, 동렬

스위스 씨에이치-1020 레넨스 브이디 치 데 부르-데서스 20

안드렉스, 페넬로페

스위스 씨에이치-1006 로잔 아브 데비안 3

오웨릭스, 조한

스위스 씨에이치-1168 부쉴론 뤼 로거 데 레저트 8

린쉬, 크리스토퍼, 엘.

스위스 씨에이치-1110 모르게스 뤼 데 로잔 60

(30) 우선권주장

61/712,886 2012년10월12일 미국(US)

61/791,137 2013년03월15일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 우롤리틴을 치료적 유효량으로 포함하는, 포유동물에서 근육감소증을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 우롤리틴이 우롤리틴 A인 약제학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 우롤리틴이 우롤리틴 A인 약제학적 조성물.

청구항 8

우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 우롤리틴을 치료적 유효량으로 포함하는, 포유동물에서 근육감소증을 개선하기 위한 식품 또는 영양 보충물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 식품 또는 영양 보충물.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 우롤리틴은 우롤리틴 A인 식품 또는 영양 보충물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 우롤리틴은 우롤리틴 A인 식품 또는 영양 보충물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본원은 U.S. 가특허 출원 번호 61/791,137(2013년 3월 15일 출원); U.S. 가특허 출원 번호 61/712,886 (2012년 10월 12일 출원); 및 U.S. 가특허 출원 번호 61/665,137 (2012년 6월 27일 출원)에 대한 우선권의 이점을 주장한다.

배 경 기 술

[0003] 자가포식은 발달, 분화, 항상성, 및 생존에 필수적인 동물 및 식물 모두에서 용해소체 분해 경로이다. 동물에서, 자가포식은 감염, 암, 신경퇴행, 심장병, 및 노화를 포함하는 다양한 병리에 대항하여 유기체를 보호하기 위해 적응성 기전으로서 주요하게 쓰인다. 자가포식에 의해 수행된 일상적인 하우스키핑 기능의 레퍼토리는 불량성 단백질 및 소기관의 제거, 비정상 단백질 응집물의 축적의 예방, 및 세포내 병원체의 제거를 포함한다. 자가포식 경로는 전체 소기관, 예컨대 미토콘드리아, 페록시솜, 및 내형질 망을 독특하게 저하시킬 수 있다.

[0004] 다중 보고는 자가포식 유도에 필요한 단백질, 예컨대 시르투인 1이 노령의 조직에서 발현을 감소시키고; 자가포식의 수준은 노화와 함께 줄어드는 것으로 보여졌다는 것을 나타낸다. 감소된 수준의 자가포식은 비만, 당뇨병, 암, 신경퇴행성 질환, 심혈관 질환, 골관절염, 및 노인성 황반 변성과 또한 연관되엇다.

[0005] 자가포식을 자극하는 수많은 화합물이 확인되었고, 그 화합물은 라파마이신, 레스베라트롤, 메트포르민, 스페르미딘, 및 글루코사민을 포함한다.

[0006] 우롤리틴은, 예를 들면, 인간 결장 마이크로플로라를 포함하는 포유동물 결장 마이크로플로라에 의해 생산된 엘라지탄닌- 및 엘라그산-유도된 대사물이다. 우롤리틴은 항산화제 활성을 나타내는 것으로 공지되어 있다.

발명의 내용

[0007] 발명의 요약

[0008] 본 발명의 측면은 동물에서 자가포식을 증가시키는 방법이고, 상기 방법은 그것이 필요한 동물에게 효과적인 양의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 투여하고, 그렇게 함으로써 상기 동물에서 자가포식을 증가시키는 단계를 포함한다.

[0009] 본 발명의 측면은 동물에서 장수를 증가시키는 방법이고, 상기 방법은, 그것이 필요한 동물에게 효과적인 양의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 투여하고, 그렇게 함으로써 동물의 장수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0010] 본 발명의 측면은 세포에서 자가포식을 증가시키는 방법이고, 상기 방법은 세포를 효과적인 양의 우롤리틴 또는 그의 전구체와 접촉시키고, 그렇게 함으로써 상기 세포에서 자가포식을 증가시키는 단계를 포함한다.

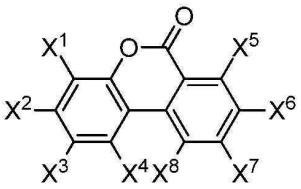
[0011] 본 발명의 측면은 세포의 장수를 증가시키는 방법이고, 상기 방법은, 세포를 효과적인 양의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 접촉시키고, 그렇게 함으로써 상기 세포의 장수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0012] 본 발명의 측면은 시험관 내에서 진핵 세포의 자가포식을 증가시키는 방법이고, 상기 방법은 시험관 내에서 진핵 세포를 효과적인 양의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 접촉시키고, 그렇게 함으로써 시험관 내에서 진핵 세포에서 자가포식을 증가시키는 단계를 포함한다.

[0013] 본 발명의 측면은 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 증가시키는 방법이고, 상기 방법은 시험관 내에서 진핵 세포를 효과적인 양의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 접촉시키고, 그렇게 함으로써 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[0014] 본 발명의 측면은 우롤리틴 또는 그의 전구체; 및 라파마이신, 레스베라트롤, 메트포르민, 및 스페르미딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 포함하는 조성물이다.

[0015] 본 발명의 측면은 **식 II**의 화합물이다

[0016] 

[0017] **식 II**

[0018] 여기서

[0019] X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H 및 OH로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0020] 단, 상기 화합물은 식 II의 화합물이 아니고 여기서

[0021] X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0022] X^1은 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0023] X^2는 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H (우롤리틴 B)이고;

[0024] X^3은 OH이고, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0025] X^4는 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0026] X^5는 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0027] X^6은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0028] X^7은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 H이고;

[0029] X^8은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 H이고;

[0030] X^1 및 X^2는 OH이고, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0031] X^1 및 X^5는 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0032] X^1 및 X^7은 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 H이고;

[0033] X^1 및 X^8은 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 H이고;

[0034] X^2 및 X^3은 OH이고, X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0035] X^2 및 X^4는 OH이고, X^1, X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0036] X^2 및 X^5는 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0037] X^2 및 X^6은 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 H (우롤리틴 A)이고;

[0038] X^2 및 X^7은 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 H이고;

[0039] X^3 및 X^4는 OH이고, X^1, X^2, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0040] X^3 및 X^5는 OH이고, X^1, X^2, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0041] X^3 및 X^6은 OH이고, X^1, X^2, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0042] X^5 및 X^6은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0043] X^5 및 X^8은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^7은 H이고;

[0044] X^6 및 X^7은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 H이고;

[0045] X^1, X^2, 및 X^5는 OH이고, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0046] X^1, X^2, 및 X^6은 OH이고, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0047] X^1, X^5, 및 X^8은 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^7은 H이고;

[0048] X^2, X^4, 및 X^6은 OH이고, X^1, X^3, X^5, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0049] X^2, X^4, 및 X^7은 OH이고, X^1, X^3, X^5, X^6, 및 X^8은 H이고;

[0050] X^2, X^6, 및 X^7은 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 H (우롤리틴 C)이고;

[0051] X^2, X^6, 및 X^8은 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, 및 X^7은 H이고;

[0052] X^2, X^7, 및 X^8은 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, 및 X^6은 H이고;

[0053] X^1, X^2, X^5, 및 X^6은 OH이고, X^3, X^4, X^7, 및 X^8은 H이고;

[0054] X^1, X^2, X^5, 및 X^7은 OH이고, X^3, X^4, X^6, 및 X^8은 H이고;

[0055] X^1, X^2, X^6, 및 X^7은 OH이고, X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 H (우롤리틴 D)이고;

[0056] X^1, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고, X^2, X^3, X^4, 및 X^5는 H이고;

[0057] X^2, X^3, X^6, 및 X^7은 OH이고, X^1, X^4, X^5, 및 X^8은 H이고;

[0058] X^2, X^4, X^5, 및 X^8은 OH이고, X^1, X^3, X^6, 및 X^7은 H이고;

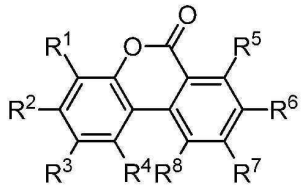
[0059] X^2, X^4, X^6, 및 X^7은 OH이고, X^1, X^3, X^5, 및 X^8은 H이고;

[0060] X^1, X^2, X^4, X^5, 및 X^7은 OH이고, X^3, X^6, 및 X^8은 H이고;

[0061] X^1, X^2, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고, X^3, X^4, 및 X^5는 H이고;

[0062] X^1, X^2, X^3, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고, X^4 및 X^5는 H이다.

[0063] 본 발명의 측면은 **식 III**의 화합물이다

[0064] 

[0065] **식 III**

[0066] 여기서

[0067] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0068] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이고;

[0069] 단, 상기 화합물은 식 III의 화합물이 아니고 여기서

[0070] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0071] R^1은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0072] R^2는 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0073] R^3은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0074] R^4는 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0075] R^5는 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0076] R^6은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0077] R^7은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0078] R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0079] R^1 및 R^2는 OR이고, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0080] R^1 및 R^5는 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0081] R^1 및 R^7은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0082] R^1 및 R^8은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0083] R^2 및 R^3은 OR이고, R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0084] R^2 및 R^4는 OR이고, R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0085] R^2 및 R^5는 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0086] R^2 및 R^6은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0087] R^2 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0088] R^2 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0089] R^3 및 R^4는 OR이고, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0090] R^3 및 R^5는 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0091] R^3 및 R^6은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0092] R^3 및 R^7은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0093] R^3 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0094] R^4 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0095] R^5 및 R^6은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0096] R^5 및 R^7은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0097] R^5 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0098] R^6 및 R^7은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이고;

[0099] R^6 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이고;

[0100] R^1, R^2, 및 R^3은 OR이고, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0101] R^1, R^2, 및 R^5는 OR이고, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0102] R^1, R^2, 및 R^6은 OR이고, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0103] R^1, R^2, 및 R^8은 OR이고, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0104] R^1, R^5, 및 R^8은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0105] R^1, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이고;

[0106] R^2, R^3, 및 R^4는 OR이고, R^1, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0107] R^2, R^4, 및 R^6은 OR이고, R^1, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0108] R^2, R^4, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0109] R^2, R^5, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0110] R^2, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이고;

[0111] R^2, R^6, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이고;

[0112] R^2, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이고;

[0113] R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0114] R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 H이고;

[0115] R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0116] R^1, R^2, R^5, 및 R^6은 OR이고, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0117] R^1, R^2, R^5, 및 R^7은 OR이고, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0118] R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이고;

[0119] R^1, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0120] R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고, R^1, R^5, R^7, 및 R^8은 H이고;

[0121] R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^4, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0122] R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^4, R^5, 및 R^8은 H이고;

[0123] R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^6, 및 R^7은 H이고;

[0124] R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^5, 및 R^8은 H이고;

[0125] R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^4, 및 R^8은 H이고;

[0126] R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0127] R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고, R^3, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0128] R^1, R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^3, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0129] R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^6, 및 R^8은 H이고;

[0130] R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0131] R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, 및 R^5는 H이고;

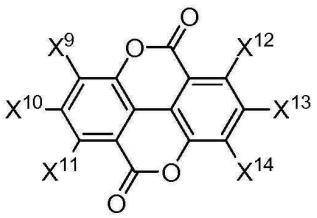
[0132] R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, 및 R^4는 H이고;

[0133] R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^4 및 R^5는 H이고;

[0134] R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1 및 R^5는 H이고;

[0135] R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1 및 R^3은 H이다.

[0136] 본 발명의 측면은 **식 V**의 화합물이다

[0137] 

[0138] **식 V**

[0139] 여기서

[0140] X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}는 H 및 OH로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0141] 단, 상기 화합물은 식 V의 화합물이 아니고 여기서

[0142] X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}는 H이고;

[0143] X^{10}은 OH이고, X^{9}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}는 H이고;

[0144] X^{9} 및 X^{12}는 OH이고, X^{10}, X^{11}, X^{13}, 및 X^{14}는 H이고;

[0145] X^{9} 및 X^{13}는 OH이고, X^{10}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{14}는 H이고;

[0146] X^{9} 및 X^{14}는 OH이고, X^{10}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{13}는 H이고;

[0147] X^{10} 및 X^{13}는 OH이고, X^{9}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{14}는 H이고;

[0148] X^{10}, X^{11}, 및 X^{13}는 OH이고, X^{9}, X^{12}, 및 X^{14}는 H이고;

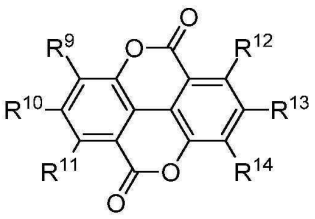
[0149] X^{9}, X^{10}, X^{12}, 및 X^{14}는 OH이고, X^{11} 및 X^{13}는 H이고;

[0150] X^{9}, X^{10}, X^{13}, 및 X^{14}는 OH이고, X^{11} 및 X^{12}는 H (엘라그산)이고;

[0151] X^{9}, X^{10}, X^{11}, X^{13}, 및 X^{14}는 OH이고, X^{12}는 H이고;

[0152] X^{9}, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}는 OH이다.

[0153] 본 발명의 측면은 **식 VI**의 화합물이다

[0154] 

[0155] **식 VI**

[0156] 여기서

[0157] R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0158] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이고;

[0159] 단, 상기 화합물은 식 VI의 화합물이 아니고 여기서

[0160] R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H이고;

[0161] R^{10}은 OR이고, R^{9}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H이고;

[0162] R^{9} 및 R^{12}은 OR이고, R^{10}, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}는 H이고;

[0163] R^{9} 및 R^{13}은 OR이고, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}는 H이고;

[0164] R^{9} 및 R^{14}은 OR이고, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}는 H이고;

[0165] R^{10} 및 R^{13}은 OR이고, R^{9}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}는 H이고;

[0166] R^{9}, R^{10}, 및 R^{13}은 OR이고, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}는 H이고;

[0167] R^{9}, R^{10}, 및 R^{14}은 OR이고, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}는 H이고;

[0168] R^{10}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고, R^{9}, R^{12}, 및 R^{14}는 H이고;

[0169] R^9, R^{10}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고, R^{11} 및 R^{14}는 H이고;

[0170] R^9, R^{10}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고, R^{11} 및 R^{13}는 H이고;

[0171] R^9, R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 OR이고, R^{11} 및 R^{12}는 H이고;

[0172] R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고, R^9 및 R^{14}는 H이고;

[0173] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고, R^{14}는 H이고;

[0174] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 OR이고, R^{12}는 H이고;

[0175] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 OR이다.

[0176] 본 발명의 측면은 제 1 화합물; 및 라파마이신, 레스베라트롤, 메트포르민, 및 스페르미딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제 2 화합물을 포함하는 조성물이고, 여기서 상기 제 1 화합물은 식 II, III, V, 또는 VI 중 임의의 하나의 화합물이다.

[0177] 본 발명의 측면은 세포에서 자가포식을 증가시키는 방법이고, 상기 방법은 상기 세포를 효과적인 양의 식 II, III, V, 또는 VI의 임의의 하나의 화합물과 접촉시키고, 그렇게 함으로써 상기 세포에서 자가포식을 증가시키는 것을 포함한다.

[0178] 본 발명의 측면은 동물에서 장수를 증가시키는 방법이고, 상기 방법은 그것이 필요한 동물에게 효과적인 양의 식 II, III, V, 또는 VI의 임의의 하나의 화합물을 투여하고, 그렇게 함으로써 동물의 장수를 증가시키는 것을 포함한다.

[0179] 본 발명의 측면은 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 증가시키는 방법이고, 상기 방법은 시험관 내에서 진핵 세포를 효과적인 양의 식 II, III, V, 또는 VI의 임의의 하나의 화합물을 접촉시키고, 그렇게 함으로써 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 증가시키는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0180] **도 1**은 거대자가포식의 4단계를 묘사하는 모식도이다: 유도 및 핵생성, 팽창, 융합, 및 분해. 각 단계에 관여하는 단백질들이 각 단계 위에 표시되어 있다. p62 및 LC3의 역할이 도식적으로 설명되어 있으며, p62는 LC3에 결합함으로써 세포 물질을 자가포식소체 내로 이동시키는 것을 돕는다.

도 2는 우롤리틴 A(UA), 엘라그산(EA), 텔리마그란딘(TL), 푸니칼라긴(PA), 및 푸니칼린(PB)에 대한 구조식을 묘사한다.

도 3은 인간을 포함하는 포유동물에서 장내 균총에 의해 생산된, 엘라그산(EA) 및 그의 대사물, 우롤리틴 D(UD), 우롤리틴 C(UC), 우롤리틴 A(UA), 및 우롤리틴 B(UB)를 묘사한다.

도 4는 C. 엘레간스의 수명에 대한 엘라그산 및 우롤리틴 A, B, C, 및 D의 효과를 묘사하는 5개 그래프 군이다. 시험 제제들은 DMSO 중에 50 μM로 제시되었다. DMSO(디메틸설폭사이드)는 시험 제제에 대한 대조군 및 비히클이었다.

도 5는 제시된 농도의 우롤리틴 A의 존재하에 성장한 야생형 C. 엘레간스의 장수를 묘사하는 한 세트의 그래프이다.

도 6은 50 μM의 우롤리틴 A의 부재(검정색) 또는 존재(회색) 하에 성장한 C. 엘레간스의 야생형 및 표시된 돌연변이 균주의 수명 분석을 묘사하는 6개의 그래프(A-F) 군이다.

도 7은 C. 엘레간스의 근육내 미토콘드리아에 대한 우롤리틴 A의 효과를 묘사하는 막대 그래프이다. 형질전환 C. 엘레간스 균주 SJ4103은 미토콘드리아 막을 표적으로 하는 녹색 형광 단백질(GFP)의 근육-특이적 발현으로 인해 형광을 나타낸다. C. 엘레간스의 근육내 미토콘드리아 존재는 형광 증가에 의해 나타난다. 결과가 평균 ± 표준오차로서 표시되어 있다. *, p = 0.0014(스튜던트 t-검정).

도 8은 어린(1일령) 및 늙은(10일령) C. 엘레간스에서 기초 및 미커플링된 호흡에 대한 우롤리틴 A(UA)의 효과를 묘사하는 선 그래프 및 3개의 막대 그래프이다. (**A**) 0.1% DMSO로 처리된 10일령 대조군 벌레 및 0.1% DMSO

중의 30 μM 우롤리틴 A로 처리된 10일령 벌레에서 기초 및 미커플링된 호흡(FCCP). (**B**) 비히클(0.1% DMSO) 또는 0.1% DMSO 중의 30 μM 우롤리틴 A로 처리된 10일령 대조군 벌레에서 미커플링된(FCCP) 호흡의 대표적인 곡선하 면적(AUC). 결과가 평균 ± 표준오차로 표시되어 있다. *, $p < 0.05$(스튜던트 t-검정). OCR, 산소 소비율. (**C**) 비히클(0.1% DMSO)로 처리된 1일령 및 10일령 벌레 간의 기초 호흡의 비교. (**D**) UA(30μM)로 처리된 1일령 및 10일령 벌레 간의 기초 호흡의 비교 .

도 9A는 C. 엘레간스에서 자가포식 유도에 대한 우롤리틴 A의 효과를 묘사하는 3개의 공초점 이미지 군이다. **도 9B**는 자가포식 유도에 대한 우롤리틴 A의 효과를 묘사하는 상응하는 점 그래프이다. ***, $p < 0.001$(스튜던트 t-검정).

도 10은 C. 엘레간스에서 우롤리틴 A 처리에 의해 유도된 장수 표현형에 대한 *vps-34* 및 *bec-1*의 RNAi에 의한 불활성화의 효과를 보여주는, 생존 곡선을 묘사하는 3개의 그래프 군이다. *vps-34*(**B**) 및 *bec-1*(**C**) 모두의 억제는 우롤리틴 A(50 μM)로 처리되고 공 벡터(**A**)를 제공받은 벌레에서 관찰된 수명 표현형을 완전히 억제한다. 생존 분석을 카플란 마이어 방법을 이용하여 수행하고, 생존 곡선 사이의 유의차를 로그 순위 검정을 이용하여 계산하였다. ***, $p < 0.001$(로그 순위 검정).

도 11은 처리 7일 및 14일 후 C. 엘레간스 벌레에서 인두 펌핑에 대한 우롤리틴 A(UA), 우롤리틴 B(UB), 우롤리틴 C(UC) 및 우롤리틴 D(UD)의 효과를 입증하는 한 세트의 그래프이다.(* $p< 0.05$; ** $p<0.01$; ***$p<0.001$)

도 12는 처리 1, 3, 5, 및 8일에 어린 C. 엘레간스 벌레에서 운동성에 대한 엘라그산(EA), 우롤리틴 A(UA) 및 우롤리틴 B(UB) 처리의 효과를 입증하는 3개의 선 그래프이다.(* $p< 0.05$; ** $p<0.01$; ***$p<0.001$)

도 13은 처리 8, 14 및 16일에 엘라그산(EA), 우롤리틴 A(UA), 우롤리틴 B(UB), 우롤리틴 C(UC) 및 우롤리틴 D(UD)로 처리한 후 C. 엘레간스 운동성의 시간경과 추적을 입증하는 한 세트의 이미지이다.

도 14는 자가포식 마커 비 LC3-II/LC3-I, p62, 및 p-AMPKα/AMPKα의 비에 대한 우롤리틴 A 처리의 효과를 입증하는, 마우스 장관 상피 세포주인 ModeK 세포의 웨스턴 블랏이다. 막대 그래프는 웨스턴 블랏에서 관찰된 LC3-II 대 LC3-I의 비, 및 p-AMPKα 대 AMPKα 수준의 비에서의 정량화된 배수 증가를 입증한다. ctl, 대조군.

도 15는 자가포식 마커 비 LC3-II/LC3-I, p62, 및 p-AMPKα/AMPKα의 비에 대한 우롤리틴 A 처리의 효과를 입증하는, 일차 마우스 간세포의 웨스턴 블랏이다. 막대 그래프는 웨스턴 블랏에서 관찰된 LC3-II 대 LC3-I의 비, 및 p-AMPKα 대 AMPKα 수준의 비에서의 정량화된 배수 증가를 입증한다. ctl, 대조군.

도 16은 자가포식 마커 비 LC3-II/LC3-I, p62, 및 p-AMPKα/AMPKα의 비에 대한 우롤리틴 A 처리의 효과를 입증하는, C2C12 마우스 근세포의 웨스턴 블랏이다. 막대 그래프는 웨스턴 블랏에서 관찰된 LC3-II 대 LC3-I의 비, 및 p-AMPKα 대 AMPKα 수준의 비에서의 정량화된 배수 증가를 입증한다. ctl, 대조군.

도 17은 자가포식 마커 비 LC3-II/LC3-I, p62, 및 p-AMPKα/AMPKα의 비에 대한 우롤리틴 A 처리의 효과를 입증하는, 인간 일차 근아세포의 웨스턴 블랏이다. 막대 그래프는 웨스턴 블랏에서 관찰된 LC3-II 대 LC3-I 수준의 비에서의 정량화된 배수 증가를 입증한다. Ctrl, 대조군.

도 18은 자가포식 마커 비 LC3-II/LC3-I 및 단백질 p62에 대한 우롤리틴 A 처리의 효과를 입증하는, 인간 일차 대동맥 내피 세포의 웨스턴 블랏이다. 막대 그래프는 웨스턴 블랏에서 관찰된 LC3-II 대 LC3-I 수준의 비에서의 정량화된 배수 증가를 입증한다. Ctrl, 대조군.

도 19는 처리되지 않은 대조군 마우스 및 음식에 혼합된 55 mg/kg/일의 용량으로 우롤리틴 A가 투여된 마우스로부터 분리된 간의 웨스턴 블랏이다. 우롤리틴 A 처리는 자가포식 마커 비 LC3-II/LC3-I를 증가시켰고, p62는 감소시켰으며, p-AMPKα/AMPKα의 비는 증가시켰다. 막대 그래프는 웨스턴 블랏에서 관찰된 LC3-II 대 LC3-I의 비, 및 p-AMPKα 대 AMPKα 수준의 비에서의 정량화된 배수 증가를 입증한다. ctl, 대조군.

도 20은 C57BL/6J 마우스의 운동 활동에 대한, 55 mg/kg/일로 경구 섭취된 우롤리틴 A의 효과를 묘사하는 그래프이다. 어린 처리된 마우스는 조사된 5일 기간 동안 러닝 휠 상에서의 그들의 자발적인 러닝을 최소 25%까지 증가시켰다.

도 21은 나이든 C57BL/6J 마우스에서의 러닝에 대한 경구 섭취된 우롤리틴 A의 효과를 묘사하는 막대 그래프이다.

도 22는 나이든 C57BL/6J 마우스에서 쥐는 강도에 대한 경구 섭취된 우롤리틴 A의 효과를 묘사하는 막대 그래프이다.

도 23은 나이든 C57BL/6J 마우스에서 보행 및 뒷다리로 서기(rearing)에 대한 경구 섭취된 우롤리틴 A의 효과를 묘사하는 한 쌍의 그래프이다. HFD, 고지방 식이; UA, 우롤리틴 A.

도 24는 나이든 고지방 식이(HFD) 처리되지 않은 대조군 마우스, 및 음식 내에 혼합된 50 mg/kg/일의 용량으로 우롤리틴 A(UA)가 투여된 나이든 고지방 식이 마우스로부터 분리된 골격 근육의 웨스턴 블랏이다. 우롤리틴 A 처리는 자가포식 마커 비 LC3-II/LC3-I를 증가시켰고 p62의 수준을 감소시켰다. 막대 그래프는 웨스턴 블랏에서 관찰된 LC3-II 대 LC3-I 수준의 비에서의 정량화된 배수 증가를 입증한다. Ctrl, 대조군.

도 25는 C2C12 근아세포에서 자가포식에 대한 우롤리틴 A(UA)의 효과를 보여준다. 증가하는 용량의 UA와 함께 24시간 배양된 근아세포는, UA 농도가 증가함에 따라(10 μM, 50 μM 및 100 μM) 자가포식이 증가하는, 용량 반응을 나타내었고, 이는 처리되지 않은 대조군과 비교하여, 자가포식의 마커인 LC3-B 세포 수준을 나타내는 히스토그램에서 증가하는 이동(shift)에 의해 입증되었다.

도 26은 C2C12 세포에서 자가포식에 대한 우롤리틴 A(UA), 우롤리틴 B(UB), 우롤리틴 C(UC), 및 우롤리틴 D(UD)의 효과를 보여준다. 100 μM의 UA, UB, UC, 또는 UD와 함께 배양된 근아세포는, 처리되지 않은 대조군과 비교하여 LC3-B 세포 수준을 나타내는 히스토그램에서 이동에 의해 입증된 바와 같이 자가포식 증가를 경험하였다.

도 27은 본 발명의 25개 화합물을 묘사한다.

도 28은 도 27에서의 화합물에 대한 예언적인 합성 경로를 묘사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0181] 발명의 상세한 설명

[0182] 개요

[0183] 자가포식은 세포가 그들 자신의 성분들을 분해하는 공정으로서, 재사용될 수 있는 아미노산 및 다른 빌딩 블록을 재활용한다. 그러한 분해는 용해소체 산성 가수분해효소에 의해 수행된다. 그것은 정상 세포 성장, 발달, 및 항상성에서 중요한 역할을 하는 엄격하게 조절된 공정으로서, 세포 생성물의 합성, 분해, 및 차후의 재활용 사이에 균형을 유지하는 것을 돕는다. 그것은 기아 세포가 덜 중요한 공정으로부터 더 중요한 공정으로 영양소를 재분배할 수 있는 주요 기전이다.

[0184] 영양소 기아 동안, 자가포식의 증가된 수준은 비-필수 성분의 파괴 및 영양소의 방출을 야기하여, 생명 활동이 계속될 수 있게 한다. 감소된 자가포식 능력을 갖는 돌연변이 효모 세포들은 영양소 결핍 조건에서 빠르게 사멸한다. *Atg7*로서 알려진 유전자는 영양소 매개된 자가포식에 연루되어 왔으며, 마우스에서의 연구는 기아 유도된 자가포식이 *Atg7*-결핍 마우스에서 손상되었음을 보여왔다(Komatsu M 등 (2005) *J Cell Biol.* 169:425-434).

[0185] 자가포식은 손상된 세포 기관, 세포막, 및 단백질을 분해시킨다. 자가포식의 실패는 세포 손상의 축적에서, 따라서 노화에서 중요한 인자인 것으로 생각된다.

[0186] 자가포식의 3가지 유형은 세포 성분들이 용해소체에 전달되는 경로에 따라 구분될 수 있다: 거대자가포식, 미세자가포식, 및 차페론-매개된 자가포식(CMA).

[0187] *거대자가포식*

[0188] 거대자가포식은 다단계 공정을 통해 장수하는 단백질 및 전체 세포 기관의 분해를 포함한다(**도 1**). 거대자가포식은 분해될 분자 및/또는 세포 기관 주위에 이층 단리 막(파고포어)의 형성으로 시작한다. 파고포어는 세포질 성분을 삼키고 내용물을 밀봉하여, 자가포식소체를 형성한다. 결국, 상기 자가포식소체는 용해소체와 융합되어, 자가포식용해소체(또는 자가용해소체)로 진화하며, 여기서 용해소체 가수분해효소는 상기 화물을 소화시킨다. 미세자가포식은 용해소체 막의 함입 또는 팔모양 돌출을 통한 세포질 성분의 직접적인 제거를 포함한다. 미세자가포식은 장수하는 단백질의 전환(turnover)을 위해 기능할 수 있으나, 이러한 유형의 자가포식의 유의성 및 조절은 거의 이해되지 않고 있다. 마지막으로, 차페론-매개된 자가포식은 가용성 세포질 단백질의 분해에 관한 매우 선택적인 공정이다.

[0189] 효모 Atg8의 포유동물 동족체인 미세소관-연관된 단백질 1A/1B-경쇄 3(LC3)은 포유동물 조직 및 배양된 세포 도처에 분포된 대략 17 kDa의 분자량을 갖는 가용성 단백질이다. 그것은 시스테인 프로테아제 Atg4B에 의해 그 합성 후에 즉시 가공되어, C-말단 글리신 잔기(LC3-I)를 노출시킨다. 자가포식 동안, 자가포식소체는 세포질 단백

질 및 세포기관을 포함하는 세포질 성분을 삼킨다. 부수적으로, LC3의 세포질 형태(LC3-I)는 포스파티딜에탄올아민(PE)에 접합되어 LC3-PE 콘주게이트(LC3-II)를 형성하며, 이는 자가포식소체 막에 동원된다(**도 1**).

[0190] 시퀘스토좀-1로도 공지된 p62는 비정형적인 단백질 키나아제 Cs(aPKCs)의 신규 파트너로서 확인되었고, 도처에서 발현되는 세포성 단백질이다. p62는 유비퀴틴화된 단백질과 상호작용하고 이에 결합하는 도메인을 가지고 있는 것으로 알려져 있으며, 그것은 인간 질환, 특히 신경퇴행성 질환(예를 들면, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축 측삭 경화증)에서 뿐만 아니라 간 질환에서 관찰된 봉입체의 성분으로서 확인되어 왔다. p62는 또한 LC3 상호작용 단백질로서 확인되어 왔으며 마우스 p62에서의 11개 아미노산 서열은 LC3 단백질을 인식하는 작용을 하는 것으로 입증되어 왔다. 도 1에 나타난 바와 같이, LC3은 p62에 결합하여 이를(및 임의의 유비퀴틴화된 단백질 또는 그것에 결합된 세포 성분) 자가포식소체 내로 이동시키고, 여기서 그것은 분해된다. 결과적으로, 자가포식의 특징 중 하나는 세포성 p62 수준의 부수적인 감소와 함께 LC3-II/LC3-I의 비의 증가이다.

[0191] 기재된 자가포식의 3가지 유형 중, 거대자가포식은 포유동물 세포에서 가장 잘 규명되어 있다. 기아는 거대자가포식의 가장 강한 자극이다. 영양소 결핍 동안, 거대자가포식은 세포 성분들을 분해하여, 아미노산, 지방산, 및 탄수화물을 생성하며, 이는 에너지 생산 및 필수 세포 분자들의 합성에 이용될 수 있다. 거대자가포식은 또한 배아발생 및 산후 발달 동안 특정 세포질 재배열에 관여한다. 더욱이, 거대자가포식은 저산소증에서 그리고 방사선 노출 및 증가된 반응성 산소종(ROS) 발생을 포함하는 다양한 스트레스 조건 하에서, 바이러스 또는 박테리아 감염 동안 유도된다. 이들 상황에서, 거대자가포식은 손상된 성분의 제거의 촉진에 의해 세포 항상성의 유지에 필수적이다. 실제, 거대자가포식에서의 손상은 C. 엘레간스, 효모, 및 드로소필라를 포함하는 몇 가지 유기체에서의 미성숙한 노화를 유도하고 수명을 단축시킨다(Hars ES 등 (2007) *Autophagy* 3:93-95; Matecic M 등 (2010) *PLoS Genet.* 6:e1000921; Lee JH 등 (2010) *Science* 327:1223-1228). 반대로, 거대자가포식의 상향조절은 칼로리 제한의 수명-연장 특성에 기초를 이루는 주요 기전인 것으로 제안된다(Toth mL 등 (2008) *Autophagy* 4:330-338; Morselli E 등 (2010) *Cell Death Dis.* 1:e10).

[0192] 35개가 넘는 Atg(AuTophaGy-related) 단백질이 효모 및 포유동물에서 확인되어 왔으나, 각 Atg 단백질이 자가포식 중에 수행하는 정확한 역할은 아직 완전히 확립되지 않고 있다. **도 1**에서 입증된 바와 같이, 거대자가포식 과정은 개별적인 단계, 즉, 유도 및 핵생성, 팽창, 융합, 및 분해로 나뉠 수 있다. 유도 단계는 ULK1-Atg13-FIP200 키나아제 복합체에 의해 매개된다. Atg 단백질을 파고포어 조립 부위로 동원하는 것으로 이루어진, 핵생성 단계의 조절은 아직 완전히 이해되고 있지 않다. 그러나, 클래스 III 포스파티딜이노시톨-3-키나아제(PI3K)인 액포성 단백질 구분-34(Vps34)가 이 단계에 필요하다. Vps34는 효모 Atg6의 포유동물 동족체인 베클린1과 결합한 후, Atg14 및 Vps15(p150)를 전자가포식소체 구조로 동원한다. 파고포어 막의 신장 및 팽창은, Atg9 및 Atg16과 같은 다른 Atg 단백질과 함께, Atg12(Atg5에 접합됨) 및 Atg8/미세소관-연관된 단백질 1 경쇄-3(포스파티딜 에탄올아민에 접합된 LC3)을 포함하는 2개의 유비퀴틴-유사 접합 시스템을 필요로 한다. 자가포식소체와 용해소체와의 융합은 Rab-SNARE(가용성 N-에틸말레이미드-민감성 인자 부착 단백질 수용체) 시스템으로 구성된 표준적 세포성 융합 기계에 의존하며 용해소체 막-연관된 단백질-2(LAMP-2) 및 UV 방사선 저항성-연관된 유전자(UVRAG)의 존재를 필요로 한다. 마지막으로, 화물의 소화는 용해소체 가수분해효소 후 분해된 성분들을 Atg22와 같은 용해소체 유출 수송체에 의해 세포질 내로 수송함으로써 달성된다.

[0193] 거대자가포식의 조절과 관련하여, 라파마이신의 포유동물 표적인 mTOR은 세포 영양 상태를 진행 중인 자가포식의 수준과 결부시키는 주요 체크포인트인 것으로 간주된다. 영양소-풍부 조건 하에, mTOR은 활성이고 거대자가포식의 유도에 필요한 ULK1-Atg13-FIP200 복합체를 억제한다. 에너지 결핍은 mTOR 불활성화 및 AMP-활성화된 단백질 키나아제(AMPK)의 자극을 야기하며, 이들 모두는 거대자가포식을 유도한다. AMPK는 에너지-감지 키나아제로서 기능하며 세포 AMP 대 ATP 비 증가에 의해 활성화된다. 그러한 상황 하에, AMPK는 ULK1을 직접 활성화시킴으로써 그리고 거대자가포식의 mTOR-매개된 억제를 줄임으로써 자가포식을 촉진한다.

[0194] 거대자가포식은 특정한 표적, 예를 들면, 퍼옥시좀(퍽소파지), 소포체(레티큘로파지), 세포내 지질(지방식증), 리보솜(리보파지), 및 세포내 병원체(제노파지)의 제거를 선택적으로 지향할 수 있다. 마찬가지로, 미토콘드리아는 거대자가포식(미토파지)을 통한 분해를 위해 선택적으로 표적화될 수 있다.

[0195] *미토파지: 특화된 형태의 거대자가포식*

[0196] 미토파지는 기능장애이거나 불필요한 미토콘드리아의 제거를 촉진할 수 있는 매우 선택적인 공정이다(Wang K 등 (2011) *Autophagy* 7:297-300). 미토콘드리아 막 전위의 손실(△Ψm)은 미토파지의 주요 촉발자에 해당한다. 실제로, 살아있는 간세포 내부의 선택된 미토콘드리아의 레이저-유도된 광 손상은 △Ψm의 급격한 소실 후, 미토파지를 통한 탈분극된 미토콘드리아의 빠른 제거를 야기한다. 또한, 산화적 손상은 더 낮은 △Ψm으로 미토콘드

리아를 특이적으로 표적화하는 자가포식과 함께, 상이한 △ψm을 특징으로 하는 비대칭 딸 미토콘드리아의 형성을 야기할 수 있다. 손상된 미토콘드리아의 스트레스 상태 하에서의 분해 외에도, 미토파지는 기초 상태에서 그리고 망상적혈구의 성숙한 적혈구로의 성숙과 같은 세포 분화 동안 미토콘드리아 전환에 매우 중요하다.

[0197] 미토파지의 분자 조절의 조사는 몇 가지 미토파지-특이적 단백질을 밝혀내었다. 파르킨(Parkin) 및 핀크1(Pink1)은, 적어도 어떤 상황 하에서, 손상된 미토콘드리아의 선택적 분해에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 파르킨은 기능장애 미토콘드리아에 선택적으로 동원되어 미토파지에 의한 이들의 제거를 돕는 세포질 E3-유비퀴틴 리가제이다(Narenda D (2008) *J Cell Biol.* 183:795-803). 핀크1은 △ψm-의존적 과정을 통해 건강한 미토콘드리아 내로 유입되고 프레세닐린-연관된 롬보이드유사(PARL) 프로테아제에 의해 분해된다(Matsuda N 등 (2010) *J Cell Biol.* 189:211-221). △ψm의 소실은 미토콘드리아 표면 상에 핀크1의 축적을 야기하여, 파르킨의 동원을 초래하고, 이는 전압-의존적 음이온 채널(VDAC)을 포함하는, 외막 단백질을 유비퀴틴화한다. 유비퀴틴-태그된 미토콘드리아는 유비퀴틴화된 단백질과 자가포식소체 마커 LC3(Atg8)과의 상호작용을 통해 자가포식 액포에 직접 표적화되는 것으로 제안된다. 또한, 파르킨은 내부 미토콘드리아 막 및 세포자멸사 조절물질 단백질 B-세포 림프종-2(Bcl-2)를 유비퀴틴화함으로써 베클린1을 활성화할 수 있다.

[0198] 최근 증거는 또한 미토콘드리아 투과성 전이 구멍(mPTP)의 열림이 손상된 미토콘드리아의 선택적 제거에 필요할 수 있음을 제시한다. mPTP의 열림은 최대 1500 Da의 분자량을 갖는 용질에 대한 내막 투과성의 급작스러운 증가를 야기한다. 이것은 미토콘드리아 탈분극, 미토콘드리아 ATPase(즉, 반대로 작동하는 ATP 합성효소)의 활성화, 및 외막의 팽윤 및 파열을 야기한다. 투과성 전이 이후의 △ψm의 손실은 분해를 위해 개별적인 미토콘드리아를 표적으로 한다. △ψm의 손실 및 거대자가포식의 활성화는 mPTP 성분 사이클로필린 D의 억제제인 사이클로스포린 A에 의해 방지된다. 더욱이, 기아는 사이클로필린 D-결핍된 쥣과 심근세포에서 거대자가포식을 유도하지 못하는 반면, 자가포식은 사이클로필린 D를 과발현하는 마우스 유래의 심장 세포에서의 공급 조건 하에서도 향상된다. 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드(NAD)-의존적 탈아세틸화효소 시르투인-3(SIRT3)은 사이클로필린 D의 조절에 의해 mPTP의 제어에 결정적으로 관여하는 것으로 보인다.

[0199] mPTP와 유사하게, 세포자멸적 단백질 Bnip3(Bcl-2 및 아데노바이러스 E1B 19-kDa-상호작용 단백질-3) 및 Nix(Nip3-유사 단백질 X)는 미토콘드리아 탈분극을 통해 선택적 미토파지를 촉발하는 것으로 생각된다. 게다가, Bnip3은 Bcl-2 및 베클린1 사이에 억제 상호작용을 경쟁적으로 파괴함으로써 미토파지를 유도할 수 있다. 마지막으로, Nix는 미토콘드리아 막과 회합하고 LC3(Atg8)과 직접 상호작용한다.

[0200] 미토파지의 분자 조절이 아직 완전히 밝혀지지 않았음에도 불구하고, mTOR/AMPK 경로는 주요 체크포인트인 것으로 제안된다. 자가포식을 통해 미토콘드리아 제거를 자극하는 것 외에도, AMPK는 시르투인-1(SIRT1) 및 그의 하류 표적 PGC-1α의 활성을 향상시켜, 미토콘드리아 생체내 합성의 자극을 야기한다. 그러므로, AMPK의 활성에도 불구하고, 미토파지 및 미토콘드리아 생체내 합성은 대등하게 조절되어, 세포 내에서 건강하고 기능적인 집단의 미토콘드리아를 유지한다.

[0201] 지방식증은 세포내 지질 소적 트리글리세라이드 및 콜레스테롤이 자가포식소체에 의해 흡수되어 산성 가수분해효소에 의한 분해를 위해 용해소체로 전달됨으로써, 유리 지방산을 방출하는 최근에 인식된 지질 대사의 대안적인 경로이다. 따라서, 지방식증은 세포내 지질 저장, 지방산과 같은 유리 지질의 세포 수준, 및 에너지 항상성을 조절하는 기능을 한다.

[0202] 제노파지는 미코박테리움 튜버큘로시스, 살모넬라 타이피뮤리움, 레지오넬라 뉴모필라, 브루셀라 종, 클라미디아 종, 콕시엘라 부르네티이, 리스테리아 모노사이토게네스, 시겔라 플렉스네리, 리케차 종, 미코박테리움 마리넘, 버크홀데리아 종, 및 프란시셀라 툴라렌시스를 포함하는, 다양한 유형의 세포내 병원체에 대한 최근에 인식된 방어 기전이다.

[0203] 미세자가포식은 함입, 돌출, 또는 용해소체 제한막의 중격형성에 의해 세포질을 직접 삼키는 용해소체를 포함한다.

[0204] *차페론-매개된 자가포식*

[0205] 차페론-매개된 자가포식(CMA)은 hsc70-함유 차페론/co-차페론 복합체의 결합에 의해 인식될 수 있는 공통 펩타이드 서열을 갖는 단지 상기 단백질에 관한 것이다. 상기 CMA 기질/차페론 복합체는 이후에 용해소체로 이동하여, 여기서 CMA 수용체 용해소체-연관된 막 단백질 유형-2a(LAMP-2A)가 이를 인식한다. 상기 단백질은 접혀있지 않으며 다른 면에 있는 용해소체 hsc70에 의해 도움을 받아 용해소체 막을 통과하여 이동된다. 따라서, CMA 기질은 하나씩 용해소체 막을 통과하여 이동되는 반면, 거대자가포식 및 미세자가포식에서 상기 기질은 삼켜지고

다량으로 격리된다. 게다가, CMA는 단지 소정의 단백질만을 분해하고 세포기관은 분해하지 않는다.

[0206] *증가된 자가포식에 대한 예시적인 치료적 징후*

[0207] 본 발명의 화합물, 조성물, 및 방법은 증가된 자가포식에 대한 하기 치료적 징후 중 하나를 치료하고 예방하는데 사용될 수 있다.

[0208] *자가포식은 대사성 스트레스로부터 유기체를 보호한다*

[0209] 영양소 결핍, 성장 인자 고갈, 및 저산소증은 대사성 스트레스를 유도하여 자가포식의 유도 및 유리 아미노산 및 지방산의 발생을 야기할 수 있다. 이들은 세포-자율적 방식으로 재순환될 수 있고 1) 스트레스 반응에서 중요한 단백질의 새로운 합성, 및 2) ATP 기능을 유지하기 위해 TAC 사이클에 연료를 공급하는데 사용될 수 있다. 이 공정의 중요성은 자가포식에 중요한 ATG 단백질이 결핍된 마우스 및 C. 엘레간스의 기아를 저항하는 무능력에서 입증된다. 따라서, 자가포식을 위한 매우 중요한 역할은 대사성 기질에 대한 세포 및 유기체 요구를 충족하기 위해 세포내 에너지 자원의 이동이다.

[0210] *심장의 치료를 위한 자가포식의 유도*

[0211] 심근세포 기능 및 생존은 심근세포 자가포식의 기저 수준의 존재에 결정적으로 의존한다. 영양소-풍부 조건에서 손상된 세포 성분들의 자가포식 재순환은 단백질 및 세포 기관 품질 관리의 주요 수단이 되며, 이는 불량성(예를 들면, 잘못 접힌 또는 산화된) 단백질 및 기능장애 세포 기관의 세포를 제거한다. 이러한 사실은 *Atg5* 또는 *Atg7* 유전자 중 하나의 조건부 불활성화에 의한 성인 심장에서 자가포식 경로의 폐지가 빠른-개시 심장 비대증, 좌심실 팽창, 및 줄어든 심박출량을 촉발한다는 관찰에 의해 강조된다.

[0212] 중증 및 진행성 근병증을 특징으로 하는 병태인 다논병은 자가포식소체와 용해소체와의 불량성 융합으로부터 비롯된다. 초기 심장 발달에서, *Atg5* 파손은 자궁내 결함 및 배아 치사율을 유발한다. 연령 스펙트럼의 말기에, 자가포식 청소능의 효율에서의 연령과 관련된 하락은 불량성 단백질 및 세포 기관의 점진적인 축적에 기여하는 것 같으며, 이는 결국 경시적으로 기능적 악화를 야기한다. 정상적인 노화는 주로 심장확장기 동안 손상된 이완으로 인한 심장 기능의 손실과 연관된다. 다양한 제형의 칼로리 제한(CR)은 수명을 연장하고 LV 심장확장 기능을 개선할 수 있으며, 근원적인 기전은 자가포식의 유도라고 여겨진다. 함께, 이들 사실은 단백질 및 세포 기관 감시 및 품질관리의 기전으로서 심근세포 자가포식을 위한 중추적인 하우스키핑 역할을 강조한다.

[0213] *자가포식은 근육 위축증의 환경에서 골격 근육 기능을 개선할 수 있다*

[0214] 골격 근육은 그 능력을 부하 및 이용의 수준에 맞춘다. 이 조절의 중심 측면은 근육 섬유의 퇴화 또는 재생을 통한 섬유 리모델링의 조절이다.

[0215] 근육 활동의 부재시, 근육 위축증이 일어나, 근육 능력을 감소시킨다. 이 위축증은 사용되지 않은 근육에서의 산화적 스트레스의 수준 증가로 인해 일어나는 것으로 나타났다. 이 산화적 스트레스의 약화는 위축증을 감소시킬 수 있다.

[0216] 자가포식 과정, 및 특히 미토파지는 손상된 미토콘드리아를 제거하고 근육 기능 능력에 대해 증가된 산화 스트레스의 효과를 감소시키는데 중요하다. 자가포식 과정의 실패는, 손상된 미토콘드리아를 제거하는데 실패함으로써, 비활동성 근위축증에 대한 중요한 기여 인자인 것으로 나타났다. 미토콘드리아 전환에서의 이러한 감소는 기능장애 장기 및 뒤이은 근육 손상의 축적을 야기한다.

[0217] *노화 동안 자가포식 기능을 보존하는 것은 근육감소증을 개선할 수 있다*

[0218] 골격 근육 위축증 및 손상된 근육 강도는 중요한 건강 문제이며 고정화, 비활동, 손상, 기아, 및 노화의 결과로서 일어날 수 있다. 특히, 고령은 불가피하게 근육량 및 강도의 손실을 수반한다. 노화의 근육감소증으로서 알려진 이 병태는 개인 건강에 상당한 영향을 미치며 허약의 중증도에 영향을 미친다. 게다가, 좋지 못한 근육 강도는 장애 및 사망률을 높게 예측하며, 일반적인 약화는 종종 독립적인 삶의 손실을 야기함으로써 개인 삶의 질에 영향을 미치고 건강관리 비용에 높은 부담을 지운다. 노화 외에도, 골격 근육은 비활동 후 심각한 위축증을 겪을 수 있다.

[0219] 근육감소증은 근육 단백질의 점진적인 손실을 특징으로 한다. 골격 및 심장 근육과 같은, 안정적인 후-유사분열 조직의 크기는, 단백질 전환에 의해 조절되며, 골격 근육은 단백질 합성 및 분해와 수축성 단백질의 전환 사이의 균형에 의해 영향을 받는다. 근육감소증의 발달에 영향을 미치는 핵심 인자는 단백질 합성 및 분해 속도 사이의 불균형이다. 골격 근육 세포에서의 단백질 분해는 2개의 고도로 보존된 경로의 활성에 의해 본질적으로 매

개된다: 자가포식 용해소체 경로 및 유비퀴틴-프로테아솜 경로.

[0220] 최근 연구는 ATG7 null 근육에서 관찰된 손상된 자가포식이 근육 위축증, 약화, 및 근섬유 퇴화의 특징들에 의해 규명된다는 것을 보여왔다. 결과적으로, 자가포식은 근섬유 유지 및 손상된 단백질과 변경된 세포 기관의 제거에 필수적인 것으로 확인되었다.

[0221] 골격 근육이 영양 스트레스(예컨대 대사성 스트레스)하에 있을 때 활성화되는 자가포식은, 이화 조건에서 그리고 거대분자 및 세포 기관의 분해에서 역할을 한다. 이화 경로는 운동 중에 가속화되어 수축이 계속되는 동안 근육에 에너지와 기질을 공급한다. 아미노산(비교적 작은) 및 글루코오스 산화 속도가 지구력 운동 동안 증가하고, 증가된 에너지 소비가 자가포식을 유도하는데 필요한 것 같다는 것이 잘 확립되었다. 자가포식은 근섬유 유지 및 손상된 단백질과 변경된 세포 기관의 제거에 필요한 것으로 나타났다.

[0222] 가벼운 운동은 근육 기능을 개선하고 근육감소증에서 관찰된 근육 기능의 하락을 줄이는 것으로 나타났다. 이들 긍정적인 이점은 적어도 부분적으로는 자가포식 과정에서 운동 유도된 개선으로 인한 것이다. 나이든 마우스에서, 자가포식 단백질 LC3-II, 베클린-1, ATG7, 및 MuRF-1은 근육에서 나이가 들어감에 따라 유의하게 감소한다. 그러나, 노화 과정 동안 훈련 요법을 겪고 있는 마우스는 이들 자가포식 단백질에서의 유의하게 약화된 감소를 나타낸다. 과체중의 나이든 여성에서, 가벼운 운동은 자가포식 조절물질 LCB3, Atg7, 및 LAMP-2의 전사체 수준을 증가시키고 따라서 자가포식 과정을 개선하는 것으로 나타났다. 따라서, 자가포식의 보존은 나이든 근육에서 골격 근세포 항상성 및 최적의 미토콘드리아 전환에서 중요한 역할을 할 수 있다.

[0223] 자가포식의 연령과 관련된 약화가 나타났으며, 이는 단백질 분해의 감소된 효율 및 손상된 세포 기관의 제거를 야기한다. 단백분해 활성의 감소는 나이든 유기체의 거의 모든 조직에서 손상된 세포 성분의 축적을 적어도 일부 담당하는 것으로 간주되어 왔다.

[0224] *근육 퇴행성 질환을 위한 치료 표적으로서 자가포식을 개선하는 것*

[0225] 근육 이영양증은 근육 단백질에서의 결함을 특징으로 하는 유전적, 선천성 근육 질환의 그룹이다. 이들 결함은 근섬유 괴사 및 만성 국소적 염증을 동반한 진행성 골격 근육 손상을 야기하여, 결합 조직 및 지방 조직에 의한 근섬유의 치환을 초래한다. 이들 질환 중 가장 심각한 형태인 뒤센 근육 이영양증(DMD)에서, 연속적 및 진행성 골격 근육 손상은, 일반적으로 호흡 및/또는 심부전에 의해, 환자의 완전한 마비 및 사망을 야기한다.

[0226] 코르티코스테로이드 투여에 기초하여, 현재 사용중인 치료 프로토콜은 질환의 진행을 상당히 지연시키지만, 이들은 심각한 부작용과 연관되어 있다. 따라서, 코르티코스테로이드를 대체하는 치료요법 또는 적어도 코르티코스테로이드-보존 약물로서 작용할 수 있는 치료요법이 활발하게 추구되고 있으며, 새로운 표적을 확인하기 위해 골격 근육 항상성과 관련된 생물학적 기전들이 연구된다.

[0227] 자가포식은 근육 손상을 제한하는 중요한 공정으로서 떠오르고 있다. 자가포식의 억제/변경은 비정상적인 세포 기관의 축적을 야기하는 근섬유 퇴화의 원인이 된다. 자가포식소체 형성을 위해 VPS34의 활성화에 반대작용을 하고 자가포식을 감소시키는 포스파타제인 점피(Jumpy)를 불활성화시키는 돌연변이는 중심핵 근병증과 연관되어 있다. 이 관찰은 불균형 자가포식이 근육 퇴화를 일으킨다는 것을 제시한다. 마찬가지로, 라파마이신의 포유동물 표적(mTOR)의 근육-특이적 결실의 결과로서 Akt의 과활성화는 자가포식의 억제 및 근육 이영양증에서 관찰된 것과 유사한 근육 표현형을 야기한다. 치료 전략으로서 자가포식 조절의 유효성이 불량성 자가포식 및 기능장애 세포 기관의 축적을 특징으로 하는 울리히 근병증의 마우스 모델에서 확인되었다. 이들 동물에서 자가포식의 강제적인 재활성화는 유익한 치료적 반응을 야기하였다.

[0228] 생체내 및 생체외 분석은 자가포식이 인간(DMD) 및 마우스(mdx) 근육 이영양증 모두에서 불량성이라는 점과 그러한 결함이 상기 질환의 병인의 원인이라는 점을 보여왔다. DMD 환자 유래의 근육 생검은 유의하게 더 낮은 수준의 LC3 II를 갖고, 대조군, 영향을 받지 않은 개체 유래의 조직에 대해, 자가포식소체 내로 통합되고 효율적으로 분해되는 것으로 알려진 단백질인 p62의 유의한 축적을 갖는 것으로 나타났다.

[0229] 저단백질 식이는 마우스에서 자가포식의 연장된 유도를 야기하는 것으로 나타났다. 저단백질 식이를 먹은 DMD를 갖는 마우스에서, 자가포식의 유도는 질환 진행에서 개선 및 관리를 야기한다. 근육 기능에서 유의한 개선이 전체 몸의 긴장성의 개선, 감소된 근육 섬유증, 감소된 콜라겐 침착, 손상된 세포 기관의 감소된 축적 및 근육 섬유의 감소된 세포자멸사와 함께 관찰되었다.

[0230] 이는 자가포식의 유도가 영양실조 근육에서 파괴된 항상성 기전에서 중요하다는 점을 입증하며, 자가포식을 재활성화시키는 것을 목표로 하는 신규 치료 접근법이 DMD에서 근육 손상을 감소시키는 귀중한 전략으로서 작용할

수 있다는 것을 보여준다.

[0231] *자가포식은 산화적 스트레스 및 질환으로부터 간을 보호한다*

[0232] 암 및 경변증과 같은 간 질환 동안, 간은 조직 저산소증을 겪을 수 있다. 이 과정은 자가포식 과정을 유도하는 것으로 나타났으며, 이는 억제되는 경우, 간 세포의 증가된 세포자멸사를 야기하였다.

[0233] 인간 간 질환의 가장 흔한 유전적 원인인 α1-항트립신 결핍에서, 유의한 만성 염증 및 최종적인 발암이 존재한다. 이 질환에서, α1-항트립신 Z(ATZ)에서 점 돌연변이가 일어나 응집물의 부적절한 접힘 및 축적을 야기한다. 간 세포주에서 ATG5의 결실은 돌연변이 ATZ 단백질의 축적을 야기하며, 이는 간 질환의 영향을 감소시키는데 있어서 자가포식에 대한 중요한 역할을 입증한다.

[0234] *자가포식은 허혈 재관류 손상을 제한하는데 중요하다*

[0235] 나이가 들수록, 환자는 수술 절제 및 이식을 잘 받아들이는 일차 및 2차 간 악성종양을 획득하기 더 쉽다. 노인 환자들이 수술로 치료될 수 있음에도 불구하고, 나이든 간은 허혈 및 이들 수술과 연관된 재관류 손상 후 유의하게 감소된 회복 능력을 갖는다.

[0236] 허혈성 전처치는 간 수술의 결과를 개선하기 위한 유일한 유망한 전략이지만, 그의 유익한 효과는 어린 환자에게 제한된다. 현재까지, 어떤 치료적 전략도 연령-의존적 허혈 및 재관류 손상을 억제할 수 없다.

[0237] 자가포식 감소가 허혈 후 재관류와 같은 심각한 스트레스에 놓여진 나이든 세포에서 관찰되어 왔다. 연구는, 마우스의 나이든 간에서 자가포식 유전자의 과발현에 의해, 자가포식이 증가하고 간세포 세포 생존이 허혈 및 재관류 후 증가하였음을 보여왔다. 결과적으로, 불량성 자가포식은 연령-의존적 간 재관류 손상에 대한 인과관계 기전인 것으로 나타났으며 자가포식의 증대가 치료적 이점을 제공하고 연령-매개된 간 허혈 재관류 손상을 감소시키는 것으로 입증되어 왔다.

[0238] *치료 표적으로서 장관 상피 세포에서의 자가포식*

[0239] 장관 상피는 양성 공생동물, 기회 병원체, 및 명시적인 병원체를 포함하는 다양한 박테리아 공동체와 직접 접하며, 결과적으로 숙주 조직의 박테리아 침입에 대한 1차 방어선이다. 상피 세포가 자신을 방어하기 위해 사용하는 한 가지 수단은 항미생물 단백질을 분비하는 것을 포함한다. 불행하게도, 이 1차 방어를 피해 상피 세포로 들어갈 수 있는 살모넬라 타이피뮤리움을 포함하는 일부 장관 병원체, 또는 엔테로코쿠스 파이칼리스와 같은 기회적으로 침입성인 공생동물 박테리아가 존재한다.

[0240] 자가포식은 세포내 병원체의 인식 및 분해에 필수적인 것으로 나타났으며, 감염에 대한 타고난 장벽으로서 작용한다. 세포 배양에서, 자가포식은 어떤 박테리아 종의 복제를 제한하는 것으로 나타났다.

[0241] 염증성 장질환(IBD)의 유전적 연구를 통해, 자가포식이 장관 면역 항상성에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. IBD는 거주 미생물과의 조절되지 않은 상호작용으로부터 발생하는 장관의 만성 염증성 질환이다.

[0242] 최근에, 자가포식 경로 내 유전자에서의 다형성이 크론병(CD)과 관련 있는 것으로 나타났다. 크론병은 위장관 시스템의 어느 부분에 영향을 미칠 수 있는 만성 형태의 IBD이지만, 보통 결장 또는 말단 회장에서 발견된다. 평균 개시는 인간에서 27세이며, 보통 개체의 정상 수명 내내 존재한다. 그것은 심각한 대장염, 협착, 및 항문 주위루를 특징으로 하며, 전형적으로 수술을 요한다.

[0243] CD 특유의 만성 염증 과정은 장관 상피 세포 및 면역을 일으키는 세포 사이에 강한 상호작용을 필요로 한다. CD에서, 자가면역에서 주요 역할을 하는 Th17 세포의 비정상적인 증가, 및 면역 반응을 제어하는데 중요한 Treg 세포의 하향 조절을 특징으로 하는, 장관 미생물에 대한 과장된 면역 반응이 존재한다.

[0244] 최근에 장관 상피 세포 자가포식이 침입성 박테리아에 대해 포유동물 장관 방어에 필수적인 것으로 나타났다. 상피 세포에서의 자가포식은 침입성 박테리아의 전파를 막는다. 침입성 병원체 살모넬라 타이피뮤리움 뿐만 아니라 엔테로코쿠스 파이칼리스로 경구 감염 후, 마우스 상피 세포는 이들 병원체에 대한 노출의 결과로서 자가포식을 활성화시킨다. 자가포식은 또한 S. 타이피뮤리움의 장관외 확산을제한하는데 매우 중요한 것으로 나타났다. 이것은 자가포식이 장관 박테리아의 전파를 막는 항균 방어의 핵심적인 상피 세포-자율적 기전임을 보여준다.

[0245] 본 발명은 염증성 장질환(IBD) 또는 크론병(CD)을 치료하기 위해 IBD 또는 CD를 갖고 장관의 상피 세포에서 그의 자가포식 수준을 증가시키는 것을 필요로 하는 개체에게 투여하고 치료하기 위해 자가포식의 증강제로서 우

롤리틴 및 그의 전구체를 포함하는 화합물을 사용하는 노하우를 제공한다.

[0246] *자가포식은 노화하는 심장 근육에서 중요하다*

[0247] 허혈성 손상 및 근육 유지를 위해 개선된 결과에 대한 자가포식 유도의 효과는 그것을 심장 근육 유지 및 손상으로부터의 보호에 대해 특히 관련되게 한다. 심장 근육은 골격 근육에서 관찰된 것과 유사한 미토콘드리아 기능의 점진적인 하락을 겪으며, 이는 반응성 산소종의 증가, 뿐만 아니라 불량성 세포 기관의 축적 증가를 야기한다. 자가포식에 의한 이들 손상된 세포 기관의 제거는 심장 근육 기능의 유지를 위해 중요하다. 자가포식은 나이가 들어감에 따라 감소되므로, 자가포식을 촉진하는 것은 심장 근육 기능을 보호하는 작용을 할 수 있다.

[0248] 심장 근육은 또한 심근경색 동안 허혈성 에피소드에 강하게 노출된다. 이들 허혈성 에피소드가 생성하는 심장 근육 손상의 수준은 손상된 세포 기관을 소거하는 효과적인 자가포식 반응을 시작하는 세포의 능력에 강하게 의존한다. 나이든 동물에서, 불량성 자가포식 반응은 허혈성 사건 후 심장 근육 손상의 증가를 야기한다. 따라서, 이들 급성 사건 동안 자가포식의 촉진은 손상으로부터 심장 근육을 보호하는 작용을 할 수 있다.

[0249] *자가포식은 염증 과정에서 중요하다*

[0250] 불량성 세포 기관을 소거하는데 있어서 자가포식의 역할로 인해, 이 공정에서의 결함은 세포 잔해의 증강 및 세포자멸사의 유도를 야기한다. 자가포식은 또한 그의 분해를 유도함으로써 미생물 병원체에 대해 유기체를 방어하는데 중요한 역할을 한다. 추가로, 자가포식은 선천적 면역 및 후천적 면역을 활성화시키는 추적 사건에서 중요한 역할을 한다.

[0251] 세포자멸 시체의 자가포식 제거는 염증 반응을 야기할 수 있는 위험 신호를 예방하는데 매우 중요하다. 세포자멸적 소거가 효율적이지 않은 손상된 자가포식 반응에서, 염증의 결과적인 유도는 전신 홍반성 낭창과 같은 자가면역 질환을 야기하는 자가-항원에 대한 내성을 극복할 수 있다. 따라서, 자가포식의 유도는 염증성 반응 및 자가면역 질환의 발달을 감소시키는 작용을 할 수 있다.

[0252] *간의 장애의 치료를 위한 자가포식의 적용*

[0253] 간세포 및 전체로서의 간의 수많은 특징들은 이 장기가 자가포식에 대해 특히 의존하게 한다. 간세포가 정상적으로 정지 상태에 있는 동안, 손상 또는 수술 제거로 인해 간 조직의 손실이 있을 때 이들이 세포 주기로 빠르게 들어가는 능력을 유지하기 때문에, 간은 그 재생 특성에서 오히려 독특하다. 긴 수명을 갖는 세포들이 자가포식에 의해 정상적으로 소거되는 높은 수준의 손상된 세포 기관, 단백질 응집물 등을 축적하기 때문에, 세포 전환의 결실은 간세포가 손상된 자가포식의 효과에 특히 취약하게 한다. 이것은 세포 손상 및 잠재적으로 형질 전환을 야기한다.

[0254] *간세포 지질 대사*

[0255] 간은 지방 조직 후 체내에 보관된 지질의 두 번째 큰 저장소로서 작용한다. 간세포는 지질 소적(LD)이라 불리는 특화된 세포 기관 내에 함유된 트리글리세라이드(TG) 및 콜레스테롤 에스테르의 형태의 중성 지질을 위한 주요 세포 창고이다. 자가포식은 지방식증의 공정을 통해 세포내 LD 저장고의 파손을 매개한다. 이것은 간세포가 대사성 요구시에 그의 지질 저장을 빠르게 이동하게 한다. 간세포 자가포식의 손실은 간 TG 및 콜레스테롤 함량의 현저한 증가를 야기하며, 이는 지방식증이 생체내에서 간에 의한 지질 축적을 제한한다는 것을 보여준다. 또한, 지방식증은 TG의 파손으로부터 유리 지방산(FFA)을 제공하고, 이는 차후에 미토콘드리아 β-산화 및 세포의 ATP 생성을 유도함으로써 세포의 에너지 항상성을 제어한다. 자가포식소체 막 형성에 매우 중요한, 자가포식소체 단백질 LC3은 LD와 회합하는 것으로 나타났다.

[0256] *자가포식은 간질환을 막는다*

[0257] 세르핀A1/α1-항-트립신 결핍(ATD)은 소아에서 인간 간 질환의 가장 흔한 유전적 원인이다. 이 질환은 세르핀A1/α1-항트립신 Z 대립유전자 세르핀A1-Z에 대한 동형접합성, 점 돌연변이에 의해 야기되며, 이는 간 분비성 당단백질 세르핀A1을 미스폴딩, 중합, 및 응집하기 쉽게 만든다. 돌연변이 세르핀A1-Z 단백질은 간세포에서 축적되며 혈액 및 체액에서 발견되는 세르핀A1의 수준은 정상적으로 관찰되는 것의 10-15%까지 감소된다. 간세포의 소포체(ER)에서의 돌연변이 세르핀A1-Z의 축적은 기능 획득에 의한 간 손상을 야기한다. 세르핀A1-Z 응집물 및 폴리머의 세포내 분해가 자가포식 경로를 포함하는 것으로 나타났다.

[0258] 자가포식을 유도하는 것으로 알려진 약물 카바마제핀은, 최근에 ATD의 세포 기반 및 마우스 모델에서 효과적인 것으로 나타났다. 카바마제핀은 배양 세포에서 세르핀A1-Z의 자가포식 분해를 증가시키며 ATD의 PiZ 마우스 모

델에 경구로 제공될 때, 그것은 세르핀A1-Z의 간 부하를 감소시켰다. 추가로, 자가포식을 유도하는 것은 간 섬유증을 감소시켰다. 결과적으로, 자가포식을 향상시키는 약물은 ATD를 갖는 일부 환자에서 생긴 간 질환을 개선하기 위한 매력적인 후보이다.

[0259] 본 발명은 간독성을 감소시키기 위해 ATD를 갖는 개체 및 그의 간 및 간세포에서 자가포식의 수준을 증가시킬 필요가 있는 개체의 치료를 위해 자가포식의 증강제로서 우롤리틴 및 그의 전구체를 포함하는 화합물을 사용하는 노하우를 제공한다.

[0260] *자가포식은 비알코올성 지방간 질환을 막는다*

[0261] 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 비만 및 당뇨병과 함께 대사성 증후군의 중요한 요소이다. NAFLD는 단순 지방간 또는 지방증으로부터 비알코올성 지방간염(NASH)으로 알려진 간세포 손상 및 염증을 갖는 지방간까지 넓은 간 이상을 포함한다. NAFLD는 현재 미국에서 가장 널리 퍼진 간 질환이며 모든 만성 간 질환의 약 75%를 차지한다.

[0262] 지방간 질환에서 자가포식의 가장 중요한 역할은 과도한 지질 축적의 공정을 조절하는 것일 수 있다. 사실상, 고-지방 식이를 소비하는, 자가포식에 필요한 단백질인 Atg7의 간세포-특이적 녹아웃을 갖는 마우스는 간 TG 및 콜레스테롤 함량에서의 현저한 증가를 야기하였고, 이는 자가포식 결함이 간 지방증을 유도할 수 있음을 보여준다. NASH를 고려할 때, 그것의 정확한 원인이 알려져 있지 않음에도 불구하고, 유리 지방산(FFA)-유도된 지질독성은 이 질환의 간세포 손상의 기전에 연루되어 왔다. 증거는 간세포 자가포식이 세포를 FFA로부터의 손상에 더 내성이 되게 한다는 사실을 암시한다.

[0263] 자가포식은 NAFLD 및 NASH 모두의 치료 및 예방을 위한 매력적인 치료 표적이다. 자가포식을 증가시키는 치료적 개입은 간세포 지방증 및 손상을 포함하는 NAFLD의 간 징후, 뿐만 아니라 인슐린 저항성에 대한 그의 효과를 통해 질환의 기저 대사 이상의 일부를 역전시킬 수 있다. 추가로, 자가포식을 증가시키는 치료는 N간세포 암종과 같은 NAFLD의 공통의 말기 합병증을 예방할 수 있다.

[0264] 본 발명은 이들 병태를 치료하기 위해 NAFLD를 갖는 개체 및 그의 간 및 간세포에서 자가포식의 수준을 증가시킬 필요가 있는 개체의 치료를 위해 자가포식의 증강제로서 우롤리틴 및 그의 전구체를 포함하는 화합물을 사용하는 노하우를 제공한다.

[0265] *자가포식은 알코올성 간 질환을 막는다*

[0266] 알코올성 간 질환(ALD)은 만성 간 질환의 주요 원인이며, NAFLD와 같이, 지방증으로부터 중증 급성 알코올성 간염, 섬유증, 경변증, 및 간세포 암종까지의 광범위한 병원체 특징을 갖는다.

[0267] 자가포식은 ALD를 치료하는 역할을 하는 것으로 나타났다. 예를 들면, 라파마이신의 투여에 의한 자가포식의 유도는 급성 알코올-유도된 지방증을 유의하게 억제한다. 또한, 만성 알코올 남용의 공통된 특징은 말로리-덴크 소체로서 공지된 간 단백질 응집물의 형성인데, 이는 Krt8/케라틴 8 및 Krt18 및 유비퀴틴을 포함하는 단백질들이 풍부한 세포질 봉입체이다. 라파마이신 처리는 프로테아솜 억제제-처리된 KRT8 형질전환 마우스에서 많은 말로리-덴크 소체를 유의하게 감소시킨다.

[0268] 결과적으로, 간 자가포식의 향상은 알코올-유도된 간 질환을 개선하기 위한 매력적인 표적이다. 본 발명은 이 병태를 치료하기 위해 ALD를 갖는 개체 및 그의 간 및 간세포에서 자가포식의 수준을 증가시킬 필요가 있는 개체의 치료를 위해 자가포식의 증강제로서 우롤리틴 및 그의 전구체를 포함하는 화합물을 사용하는 노하우를 제공한다.

[0269] *자가포식은 약물-유도된 간 손상을 막는다*

[0270] 대부분의 약물은 간에서 대사작용되고 탈독성화되어, 간을 약물 손상에 대한 일차 표적으로 만든다. 약물로 인한 간 손상은 시장에서 승인된 약물들의 회수에 대한 공통된 원인이고, 약물-유도된 간독성이 절반이 넘는 간부전의 급성 사례에 원인인 것으로 여겨진다. 파라세타몰 및 N-아세틸-p-아미노펜올(APAP)로도 알려진 아세트아미노펜은 널리 사용된 해열 및 진통 약물이며, 또한 심각한 약물-유도된 간독성의 가장 흔한 근원이다. 치료 수준에서 APAP는 안전하지만, 과복용은 주로 그의 반응성 대사물인 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)로 인해 독성을 야기한다. NAPQI는 세포내 항산화제인 글루타티온(GSH)의 간 저장소를 고갈시킬 수 있다. GSH의 고갈 후, NAPQI는 세포 단백질 뿐만 아니라 미토콘드리아 단백질과 반응하여 단백질 첨가생성물을 형성하는 것으로 알려져 있다. 이후, 이들 APAP-유도된 미토콘드리아 단백질 첨가생성물은 미토콘드리아 손상 및 차후의 괴사를 야기할 수

있다.

[0271] 라파마이신을 이용하여 자가포식이 증대될 때, APAP-유도된 괴사는 배양된 일차 간세포 및 마우스의 간 모두에서 유의하게 억제된다. APAP 투여 2시간 후 라파마이신 처리는, APAP 대사 및 간 GSH 고갈이 이미 일어났음에도 불구하고, APAP-유도된 간 손상을 유의하게 개선하는 것으로 나타났다. 이것은 급성 APAP 과복용으로 인한 간독성 위험에 있는 환자들이 대사성 단계가 지날 때까지 건강 관리를 받지 않기 때문에 특히 중요하다. 결과적으로, 자가포식의 증대를 표적으로 하는 약리학적 개입은 과복용 후 APAP 간독성의 위험성을 갖는 개체에 대한 잠재적인 치료적 이점을 갖는다.

[0272] 본 발명은 잠재적인 약물 독성을 치료하거나 예방하기 위해 약물 부작용으로 인해 간독성의 위험성에 있는 개체 및 그의 간 및 간세포에서 자가포식의 수준을 증가시킬 필요가 있는 개체의 치료를 위해 자가포식의 증강제로서 우롤리틴 및 그의 전구체를 포함하는 화합물의 사용하는 노하우를 제공한다.

[0273] *자가포식은 허혈/재관류 손상을 제한하는데 중요하다*

[0274] 허혈/재관류(I/R) 손상은 질병률 및 사망률에 기여하는 원인 인자이다. I/R 손상에 대한 간의 취약성은 간절제 및 혈관 재구성 동안 지속된 허혈 후 재관류가 불가피한 간 절제 및 이식 수술에 대한 주요 장애물이다. 미토콘드리아 기능장애는 I/R-매개된 세포사를 야기하는 매우 중요한 하류 사건 중 하나인 것으로 알려져 있다.

[0275] 자가포식은 최적의 세포성 기능 및 생존을 보증하기 위해 비정상적이거나 기능장애인 미토콘드리아를 소거한다. 손상되거나 불충분한 미토파지로, 세포는 손상된 미토콘드리아를 축적하며, 이는 차후에 제어되지 않은 ROS 형성, 미토콘드리아 DNA 돌연변이, 에너지 고장, 및 결국 세포사를 야기한다. 결과적으로, I/R 동안 적은 수의 손상된 미토콘드리아를 제거하는 미토파지의 실패는 간세포 기능 및 생존력에 대해 유의한 영향을 미칠 수 있다. 미토파지는 I/R 손상 후 간 기능 및 생존에 필수적이다.

[0276] I/R 손상을 최소화하는 것이 이식된 어린 간의 결과에 중요한 역할을 함에도 불구하고, 나이든 간은 I/R 손상의 부정적인 영향에 더욱더 민감하다. 나이든 간의 경우, 간세포는 I/R 스트레스에 반응하지 못하고 그의 내인성 보호 자가포식 반응을 상향조절하지 못한다. 장기적인 허혈 후 어린 간과 유사하게, 단기 허혈 후 나이든 간은 기능장애 미토콘드리아를 축적하고, 미토콘드리아 투과성 전이를 겪으며, 재관류 후 곧 그의 생존력을 잃는다.

[0277] 전-허혈 영양소 고갈 및 자가포식촉진 유전자 ATG7 또는 BECN1의 과발현을 포함하는, 자가포식을 향상시키는 방법은, 미토콘드리아 투과성 전이의 억제를 야기하고 재관류 후 간세포 생존을 증가시킨다.

[0278] 이는 간에서 자가포식을 유도하는 제제를 이용한 치료가 I/R의 상황 동안 보호를 제공하고 세포 손상을 최소화하는 것을 도울 것이라는 것을 제시한다. 그러한 치료는 어린 및 나이든 간의 이식의 상황에서 적용가능하다. 치료는: (i) 자가포식의 유발제를 함유하는 용액을 이용한 간의 관류에 의한 생체외 간 조직의 전처리; (ii) 자가포식 유발제를 이용한 간 공여자의 치료; 또는 (iii) 수술 이전, 수술 동안 및/또는 수술 개입 바로 후 간 수령자의 치료를 포함할 수 있다. 물론, 이들 치료 양상은 개별적으로 또는 임의의 조합(예를 들면: 1 및 2; 2 및 3; 1 및 3; 1, 2, 및 3)으로 적용될 수 있다.

[0279] 본 발명은 I/R 손상의 위험성에 있을 수 있는, 개체 및 그의 간의 치료를 위해 자가포식의 증강제로서 우롤리틴 및 그의 전구체를 포함하는 화합물을 사용하는 노하우를 제공한다. 이들 화합물은 공여자 또는 수령자에게 경구로 또는 비경구로 제공되거나, 또는 절제된 간 조직에 적용될 수 있는 전처치 용액으로 제공될 수 있다.

[0280] *자가포식 및 골관절염*

[0281] 골관절염(OA)은 가장 흔한 노화-관련된 관절 병리이며 연골 세포외 기질(ECM)의 분해 및 감소된 연골 세포질을 특징으로 한다. 관절 연골에서의 변화는 OA 개시 및 진행에서 매우 중요한 것으로 보인다. 연골세포는 성인 관절 연골의 유일한 세포 집단이다. 정상 연골 매트릭스 구조를 재생하는 성인 관절 연골세포의 능력은 세포사 및 비정상 자극에 대한 비정상 반응으로 인해 나이가 들어감에 따라 제한되고 하락한다. 관절 연골은 매우 낮은 비율의 세포 전환을 특징으로 하며 자가포식은 연골 항상성의 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 연구들은 인간 및 마우스에서 관절 노화 및 OA 모두에서 연골세포 세포자멸사의 증가를 수반한 자가포식 조절물질의 발현의 감소가 있음을 보여왔다. 절충된 자가포식은 OA의 발달에 기여하는 것으로 생각된다. 자가포식의 유발제로 알려진 화합물 라파마이신 처리는 OA의 동물 모델에서 연골에서 LC3의 활성화를 증가시키고 결과적으로 관절 연골 분해의 중증도를 감소시킬 수 있었던 것으로 나타났다. 본 발명에서, 우롤리틴 및 그의 전구체는 경구 소비 후 조직에서 자가포식의 수준을 증가시키며, 이는 이들을 어리고 나이든 인간 및 포유동물에서 골관절염의 중증도의 치료 및 감소를 위한 이상적인 후보로 만드는 것으로 나타났다.

[0282] *대사성 증후군, 당뇨병, 및 비만*

[0283] 본 발명의 화합물 및 방법은 대사성 증후군, 2형 진성 당뇨병, 및 비만의 치료 및 예방에 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대사성 증후군"은, 함께 발생할 때, 심혈관 질환 및 당뇨병이 생길 위험성을 증가시키는 의학적 장애들의 조합을 지칭한다. 그것은 미국에서 5명 중 1명에게 영향을 미치며 나이가 들어감에 따라 유병률이 증가한다. 일부 연구들은 미국에서의 유병률이 모집단의 추정상 25%임을 보여왔다. 국제 당뇨병 연맹 공통 세계 정의(2006)에 따르면, 대사성 증후군은 내장 비만 및 하기 중 어느 둘이다:

[0284] · 상승된 트리글리세라이드: > 150 mg/dL(1.7 mmol/L), 또는 이 지질 이상을 위한 특정 치료;

[0285] · 감소된 HDL 콜레스테롤: 남성에서 < 40 mg/dL(1.03 mmol/L), 여성에서 < 50 mg/dL(1.29 mmol/L), 또는 이 지질 이상에 대한 특정 치료;

[0286] · 상승된 혈압: 심장수축 BP > 130 또는 심확장 BP >85 mm Hg, 또는 이전에 진단된 고혈압의 치료; 및

[0287] · 상승된 공복 혈당: (FPG)>100 mg/dL(5.6 mmol/L), 또는 이전에 진단된 2형 당뇨병.

[0288] *자가포식 및 신경퇴행성 질환*

[0289] 신경퇴행성 질환에서, 뇌 조직은 자가포식소체를 축적하여 자가포식 증가를 나타내며, 이는 모델 유기체에서 보호 효과를 갖는 것으로 나타났다. 그것은 몇 가지 신경퇴행성 질환의 결과로서 축적되는 미스폴딩 단백질을 소거하는데 중요한 역할을 한다. 이들은 헌팅턴병 및 척수소뇌성 운동실조증에서 관찰되는 polyQ 반복, 파킨슨병과 관련된 α-시누클레인 뿐만 아니라 타우 응집물을 갖는 단백질들을 포함한다.

[0290] C. 엘레간스에서의 자가포식에 중요한 ATG 유전자들의 녹다운은 PolyQ 단백질의 증가된 응집물 형성 및 독성을 야기하였다. 알츠하이머병에서, 자가포식 과정은 응집물 축적에 대한 중요한 원인일 수 있는 자가포식소체 성숙에서의 결함의 결과로서 손상된다. 대조적으로, 드로소필라 및 polyQ 질병의 마우스 모델 모두에서 라파마이신에 의한 자가포식 유도는 신경독성으로부터 이들 동물을 보호하였다. 이들 결과는 자가포식 유도가 신경퇴화에 대해 뉴런 세포에서 보호 역할을 할 수 있음을 입증한다.

[0291] 환자에서 신경퇴행성 질환의 발달은 자가포식이 돌연변이체 단백질 응집물을 분해하는 능력이 초과된 포화점에 도달할 수 있음을 암시한다. 따라서, 자가포식의 촉진은 신경퇴행성 질환의 개시를 지연시키는 것을 도울 수 있다.

[0292] *인지 장애*

[0293] 본 발명의 화합물 및 방법은 인지 장애를 치료하는데 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, 인지 장애는 인지 기능을 손상시키는 임의의 병태를 지칭한다. 일 구현예에서, "인지 장애"는 섬망증, 치매, 학습 장애, 주의력 결핍 장애(ADD), 및 주의력 결핍 과다반응 장애(ADHD) 중 어느 하나 이상을 지칭한다. 일 구현예에서, 인지 장애는 학습 장애이다. 일 구현예에서, 인지 장애는 주의력 결핍 장애(ADD)이다. 일 구현예에서, 인지 장애는 주의력 결핍 과다반응 장애(ADHD)이다.

[0294] 본 발명의 화합물 및 방법은, 인지 장애의 부재시에도, 인지 기능을 개선하는데 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, "인지 기능"은 기호 연산, 예를 들면, 지각, 기억, 주의, 음성 이해, 음성 발생, 독해, 형상화의 창출, 학습, 및 추론을 포함하는 임의의 정신 과정을 지칭한다. 일 구현예에서, "인지 기능"은 지각, 기억, 주의, 및 추론 중 어느 하나 이상을 지칭한다. 일 구현예에서, "인지 기능"은 기억을 지칭한다.

[0295] 인지 기능을 측정하기 위한 방법은 잘 알려져 있으며, 예를 들면, 인지 기능의 임의의 측면을 위한 개별적인 또는 배터리 시험을 포함할 수 있다. 한 가지 상기 시험은 푸르드호 인지 기능 검사이다(Margallo-Lana 등 (2003) *J Intellect Disability Res.* 47:488-492). 또 하나의 상기 시험은 간이 정신 상태 검사(MMSE)이며, 이는 시간 및 장소, 등록, 주의 및 계산, 회상, 언어 사용 및 이해, 반복, 및 복잡한 명령에 대한 성향을 평가하도록 설계된다(Folstein 등 (1975) *J Psych Res.* 12:189-198). 인지 기능을 측정하는데 유용한 다른 시험은 알츠하이머병 평가 등급-인지(ADAS-Cog)(Rosen 등 (1984) *Am J Psychiatry*. 141(11):1356-64) 및 캠브리지 심경심리적 시험 자동화된 배터리(CANTAB)(Robbins 등 (1994) *Dementia*. 5(5):266-81)를 포함한다. 그러한 시험들은, 예를 들면 본 발명의 방법에 따른 치료에 대한 반응으로, 인지 기능에서의 변화가 측정되고 비교될 수 있도록, 객관적인 방식으로 인지 기능을 평가하는데 사용될 수 있다

[0296] *단백질 미스폴딩 및 응집*

[0297] 본원에서 "아밀로이드-관련된 질환"으로서 총괄적으로 지칭되는 이들 질환 및 장애는, 2가지 주요 카테고리에 속한다: (a) 뇌 및 중추신경계의 다른 부분에 영향을 미치는 것; 및 (b) 몸 주위의 다른 장기 또는 조직에 영향을 미치는 것.

[0298] 이들 2가지 카테고리에 속하는 아밀로이드-관련된 질환의 예가 하기 두 섹션에 열거되어 있으나, 여기에 포함되지 않은 드문, 선천성 아밀로이드-관련된 질환의 다른 예가 알려져 있으며, 추가적인 형태의 아밀로이드-관련된 질환이 미래에 발견될 것 같다.

[0299] *아밀로이드증과 연관된 신경퇴행성 질환*

[0300] 많은 상이한 신경퇴행성 질환은, 특정 질환에 따라, 뇌의 특정한 부분, 또는 중추신경계에서 다른 곳에서 특정 단백질 또는 펩타이드의 미스폴딩 및 응집과 연관된다. 그러한 질환의 예는 하기와 같다.

[0301] 다양한 형태의 알츠하이머병(AD) 뿐만 아니라 다운 증후군, 아밀로이드증ㅇ으을 갖는 선천성 뇌 출혈(HCHWA, Dutch type), 뇌 아밀로이드 혈관병증, 및 가능하게는 또한 경도 인지 손상 및 다른 형태의 치매가, β-아밀로이드, Aβ(1-40) 또는 Aβ(1-42)로 불리는 40/42-잔기 펩타이드의 응집과 연관되며, 이는 구체적인 질환에 따라 대뇌겉질, 해마 또는 뇌의 다른 곳에서 불용성 아밀로이드 섬유 및 플라크를 형성한다. 알츠하이머병은 또한 타우라 불리는 고인산화된 단백질의 응집에 의한 신경섬유 얽힘(tangle)의 형성과 연관되며, 이는 또한 전측두엽 치매(피크병)에서 일어난다.

[0302] 파킨슨병(PD), 루이소체를 갖는 치매(DLB), 및 다계통 위축(MSA)은 α-시누클레인으로 불리는 단백질의 응집과 연관되며, 이는 루이소체라 불리는 불용성 봉입체의 형성을 야기한다. 헌팅턴병(HD), 척추 및 연수 근육 위축증(케네디병으로도 알려진 SBMA), 시상핵적핵 창백핵시상밑핵 위축증(DRPLA), 상이한 형태의 척수소뇌성 운동실조증(SCA, 1, 2, 3, 6 및 7형), 및 가능하게는 몇 가지 다른 유전되는 신경퇴행성 질환은 비정상적으로 확장된 글루타민 반복(폴리글루타민의 확장된 지대)을 함유하는 다양한 단백질 및 펩타이드의 응집과 연관된다. 크로이펠츠-야콥병(CJD), 소에서의 소 해면상뇌병증(BSE), 양에서의 스크라피, 쿠루(Kuru), 게르스트만-슈투로이슬러-샤잉커 질환(GSS), 치명적 가족성 불면증, 및 가능하게는 모든 다른 형태의 전달가능한 뇌병증은 프리온 단백질의 자가-성장하는 미스폴딩 및 응집과 연관된다.

[0303] 근위축 측삭 경화증(ALS), 및 가능하게는 또한 일부 다른 형태의 운동 뉴런 질환(MND)은 수퍼록사이드 디스무타제로 불리는 단백질의 응집과 연관된다.

[0304] 가족성 영국 치매(FBD) 및 가족성 덴마크 치매(FDD)는 각각 BRI 단백질로부터 유래된 ABri 및 ADan 펩타이드 서열의 응집과 연관된다.

[0305] 아밀로이드증을 갖는 선천성 뇌 출혈(HCHWA, Icelandic type)은 시스타틴 C로 불리는 단백질의 응집과 연관된다.

[0306] *아밀로이드증과 연관된 전신 질환*

[0307] 상기 열거된 신경퇴행성 질환 외에도, 다양한 전신 연령-관련된 또는 퇴행성 질환은 몸 주변(즉, 뇌 외부)의 다양한 다른 조직에서의 특정 단백질 또는 펩타이드의 미스폴딩 및 응집과 연관된다. 그러한 질환의 예는 다음과 같다.

[0308] 2형 진성 당뇨병(성인형 당뇨병, 또는 비-인슐린 의존적 진성 당뇨병으로도 알려짐)은 췌도 아밀로이드 폴리펩타이드(IAPP, 또는 "아밀린")로도 불리는 37-잔기 펩타이드의 응집과 연관되며, 이는 췌장 내의 랑게르한스섬에서 인슐린-생산 β 세포의 점진적인 파괴와 연관된 불용성 침착을 형성한다.

[0309] 투석-관련된 아밀로이드증(DRA) 및 전립선 아밀로이드는 DRA에서 골, 관절 및 힘줄에서 β_2-마이크로글로불린으로 불리는 단백질의 응집과 연관되며, 이는 장기간의 혈액투석 동안, 또는 전립선 아밀로이드의 경우 전립선 내에서 생긴다.

[0310] 일차 전신 아밀로이드증, 전신 AL 아밀로이드증 및 골수종-연관된 아밀로이드증은 면역글로불린 경쇄(또는 일부 경우 면역글로불린 중쇄)의 불용성 아밀로이드 침착으로의 응집과 연관되며, 이는 간, 신장, 심장 및 위장관(GI)과 같은 다양한 주요 장기에 점진적으로 축적된다.

[0311] 반응성 전신 AA 아밀로이드증, 2차 전신 아밀로이드증, 가족성 지중해 열병, 및 만성 염증성 질환은 혈청 아밀로이드 A 단백질의 응집과 연관되며, 이는 간, 신장 및 비장과 같은 주요 장기에 축적되는 불용성 아밀로이드

침착을 형성한다. 노인성 전신 아밀로이드증(SSA), 가족성 아밀로이드 다발성신경병증(FAP) 및 가족성 아밀로이드 심근병증(FAC)은 트랜스티레틴 단백질(TTR)의 상이한 돌연변이의 미스폴딩 및 응집과 연관되며, 이는 심장(특히 FAC에서), 말초 신경(특히 FAP에서) 및 위장관(GI)과 같은 다양한 장기 및 조직에서 불용성 봉입체를 형성한다. 또 다른 형태의 가족성 아밀로이드 다발성신경병증(FAP, 제 II형)은 말초 신경에서의 아포지질단백질 AI의 응집과 연관된다. 가족성 내장 아밀로이드증 및 선천성 비-신경병성 전신 아밀로이드증은 리소자임의 다양한 돌연변이의 미스폴딩 및 응집과 연관되며, 이는 간, 신장 및 비장과 같은 주요 장기에서 불용성 침착을 형성한다.

[0312] 핀란드 선천성 전신 아밀로이드증은 눈에서(특히 각막에서) 겔솔린이라 불리는 단백질의 응집과 연관된다.

[0313] 피브리노겐 α-사슬 아밀로이드증은 피브리노겐 A α-사슬의 응집과 연관되며, 이는 간 및 신장과 같은 다양한 장기에서 불용성 아밀로이드 침착을 형성한다.

[0314] 인슐린-관련된 아밀로이드증은 당뇨병에서 주사 부위에서의 인슐린의 응집에 의해 일어난다.

[0315] 갑상선의 수질 암종은 주변 조직에서 칼시토닌의 응집과 연관된다.

[0316] 단리된 심방 아밀로이드증은 심장에서 심방 나트륨이뇨 펩타이드(ANP)의 응집과 연관된다.

[0317] 다양한 형태의 백내장은 수정체에서 γ-크리스탈린 단백질의 응집과 연관된다.

[0318] *자가포식 및 내피 세포 기능 및 연관된 질환*

[0319] *내피 세포 기능장애*

[0320] 세계적인 내피 세포 기능장애는 당뇨병, 고혈압, 만성 신장 질환, 및 죽상동맥경화증과 같은 몇 가지 다양한 질환에서 일어난다. 이들 질환에서 내피 세포 기능장애는 스트레스-유도된 조기 노화(SIPS)의 결과로서 일어나는 것으로 생각된다. SIPS는 자가포식용해소체 액포의 축적과 함께, 전복된 자가포식 및 용해소체 기능장애를 특징으로 한다.

[0321] 내피 세포 기능장애는 또한 심혈관 질환의 발생률 증가와 더불어 노화의 결과로서 일어난다. 이러한 세포 기능장애의 증가는 자가포식의 감소와 관련된다. 노인에서, 동맥 내피 세포에서 자가포식 마커의 발현은 50%까지 손상되었고($P < 0.05$), 동맥 내피-의존적 확장(EDD)에서 30%($P < 0.05$) 감소와 연관되었다. 유사하게, C57BL/6 대조군 마우스에서, 노화는 자가포식의 동맥 마커의 40% 감소($P < 0.05$) 및 EDD에서 25% 감소($P < 0.05$)와 연관되었으며, 이는 손상된 자가포식이 노인성 동맥 기능장애의 원인임을 입증한다.

[0322] 나이든 마우스에서, 자가포식-증강제 트레할로오스 처리는 자가포식 마커의 발현을 회복시켰고, 산화적 스트레스를 감소시킴으로써 NO-매개된 EDD를 구조하였고, 염증성 사이토카인 발현을 정상화하였다. 본 발명은 내피 세포 기능장애와 연관된 건강 상태를 갖는 개체 및 이를 필요로 하는 개체의 치료를 위해 자가포식의 증강제로서 우롤리틴 및 그의 전구체를 포함하는 화합물을 사용하는 노하우를 제공한다.

[0323] *내피 세포 손상*

[0324] 내피 세포 손상은 병리적으로 높은 수준의 헴 및 철 방출이 일어날 수 있는 겸형 세포 빈혈 또는 지중해빈혈과 같은 질환 과정의 결과로서 일어날 수 있다. 심각한 골격 근육 손상 뿐만 아니라 심장 허혈 손상은 헴 단백질인 미오글로빈의 방출을 야기하며, 이는 또한 내피 세포 손상을 야기한다. 혈관 내피 세포에 대한 이러한 손상은 혈관 기능장애 및 심혈관 합병증 증가를 야기할 수 있다. 헴 독성에 의해 야기된 내피 세포 손상은 세포자멸사를 야기하는 내피 세포 미토콘드리아 막 전위의 점진적 감소와 연관된다.

[0325] 미세혈관 및 거대혈관 합병증은 당뇨 환자에서 흔하게 관찰되며, 내피 기능장애는 합병증의 발달 및 진행에 기여한다. 내피 세포에서의 비정상인 기능은 혈관 긴장 및 죽상동맥경화증의 증가 후 전신 고혈압 뿐만 아니라 당뇨 환자에서 허혈 및 뇌졸중의 발생률 증가를 야기한다. 미토콘드리아 기능장애는 혈관 내피 기능장애에 중요한 것으로 보인다. 증대된 미토콘드리아 핵분열 및/또는 약화된 융합은 미토콘드리아 단편화 및 내피 생리적 기능의 파손을 야기한다. 비정상인 미토콘드리아 생체내 합성 및 미토콘드리아 자가포식의 방해는 비가역적으로 탈분극화되거나 구멍이 난 미토콘드리아와 같은 손상된 미토콘드리아의 축적을 증가시키고, 세포사를 촉진한다. 증강된 미토콘드리아 ROS 생산 및 미토콘드리아에서의 Ca^{2+} 과부하는 내피 기능에 대해 부적응 효과를 유발할 뿐만 아니라 세포 생존에 잠재적으로 해롭다.

[0326] 내피 세포 손상은 또한 혈관성형술, 우회 수술, 및 밸브 대체와 같은 심장 절차로부터 비롯될 수 있다. 자가포

식의 상향조절은 연관된 내피 세포에 대한 손상 감소를 야기할 것이다.

[0327] 자가포식을 증가시키는 전략은 명확한 치료 잠재성을 가질 것이다. 본 발명은 당뇨병, 겸형 세포 빈혈, 또는 지중해빈혈과 같은 질환 과정으로부터 비롯되는 내피 세포 손상과 연관된 건강 상태를 갖는 개체의 치료를 위해서 뿐만 아니라 심각한 근육 손상의 보다 급성 효과로부터 내피 세포를 보호하기 위해, 자가포식의 증강제로서 우롤리틴 및 그의 전구체를 포함하는 화합물을 사용하는 노하우를 제공한다.

[0328] *자가포식 및 암*

[0329] 자가포식 및 암은, TOR 신호전달의 상류 억제를 야기하여 자가포식의 자극을 야기하는 PTEN, TSC1 및 TSC2와 같은 몇 가지 종양 억제 유전자를 갖는, 유사한 조절 경로를 갖는다. 또한, 자가포식 단백질 베클린1은 많은 인간 암에서 결실된 종양 억제제로서 확인되어 왔다. 이들 결과는 자가포식이 종양 억제에서 중요한 역할을 한다는 것을 입증한다.

[0330] *노화*

[0331] 알츠하이머병(AD), 파킨슨병(PD), 및 근위축 측삭 경화증(ALS)과 같은 신경퇴행성 질환에 대한 가장 큰 위험 인자는 노화이다. 미토콘드리아는 미토콘드리아 DNA(mtDNA) 돌연변이의 축적 및 반응성 산소종(ROS)의 총 생산을 통해 노화에 기여하는 것으로 생각되어 왔다. 대부분의 미토콘드리아 단백질은 핵 게놈에 의해 인코딩되지만, 미토콘드리아는 많은 복제수의 그들 자신의 DNA를 함유한다. 인간 mtDNA는 호흡 사슬의 13개 폴리펩타이드 성분들 뿐만 아니라 그들 자신의 유전자 암호를 이용하여 미토콘드리아내 단백질 합성을 지지하는데 필요한 rRNAs 및 tRNA를 인코딩하는 16,569개 염기쌍의 원형 분자이다. mtDNA에서의 유전된 돌연변이는 다양한 질환을 유발하는 것으로 알려져 있고, 이들 대부분은 뇌 및 근육 - 높은 에너지를 필요로 하는 조직에 영향을 미친다. 노화 동안 획득된 체세포 mtDNA 돌연변이는 노화 및 노화-관련된 신경퇴화와 함께 일어나는 생리적 하락에 기여하는 것으로 가정되어 왔다. mtDNA가 나이가 들어감에 따라 돌연변이, 특히 대규모 결실 및 점 돌연변이를 축적한다는 것이 잘 확립되어 있다. mtDNA 제어 영역에서, 특정 부위에서의 점 돌연변이는 어떤 조직에서 높은 수준으로 축적될 수 있다: 배양된 섬유아세포에서 T414G, A189G 및 근육에서 T408A, 및 백혈구에서 C150T. 그러나, 이들 제어-영역 "과열점(hot spot)"은 뇌에서 관찰되지 않았다. 개별적인 뉴클레오타이드에서의 점 돌연변이는, 전체 수준은 높을 수 있음에도 불구하고, 뇌에서 낮은 수준으로 존재하는 것 같다. 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)-클로닝-서열분석 전략을 이용하여, 나이든 대상 유래의 뇌 mtDNA의 2개의 단백질-코딩 영역에서의 점 돌연변이의 평균 수준은 10 kb당 ~2 돌연변이인 것으로 확인되었다. 적은 선택 압력 하에 있을 수 있는 비코딩 영역은 잠재적으로 2배와 4배 사이로 축적된다. 노화가 진행됨에 따라 이들 결실 및 점 돌연변이의 축적은 미토콘드리아 기능 감소와 연관된다. 예를 들면, 뇌 사이토크롬 옥시다제 활성과 사이토크롬 옥시다제 유전자(*CO1*)에서의 증가된 점-돌연변이 수준 사이에 음성 상관관계가 확인되어 왔다.

[0332] ROS의 총 생산은 미토콘드리아가 노화에 기여하는 것으로 생각되는 또 하나의 중요한 기전이다. 미토콘드리아는 ROS를 생산할 수 있는 다수의 전자 전달체 뿐만 아니라 항산화제 방어의 광범위한 네트워크를 함유한다. 산화적 손상 자체를 포함하는 미토콘드리아 공격은 ROS 생산 및 제거 사이에 불균형을 유발하여 총 ROS 생산을 야기할 수 있다. 총 미토콘드리아 ROS 생산의 노화에 대한 중요성은 미토콘드리아 항산화 방어를 향상시키는 것이 장수를 증가시킬 수 있다는 관찰에 의해 뒷받침된다. 드로소필라에서, 미토콘드리아 항산화 효소 망간 수퍼록사이드 디스무타제(MnSOD) 및 메티오닌 설폭사이드 환원효소의 과발현이 수명을 연장한다. 이 전략은 수명이 짧은 균주인 드로소필라에서 가장 성공적이며 이미 수명이 긴 균주에서는 효과가 없다. 그러나, 최근에 미토콘드리아에 실험적으로 표적화된 카탈라제의 과발현이 이미 수명이 긴 마우스 균주에서 수명을 증가시킨 것으로 나타났다.

[0333] *노화 동안의 활동성을 증가시키는 것*

[0334] 동물에서의 활동성은 24시간 주기 리듬에 의해 크게 추진되며 환경에 동기화된다. 24시간 주기 리듬의 교란 또는 환경과의 탈동기(desynchronization)는 야간 각성 또는 낮시간의 선잠 증가를 야기할 수 있다.

[0335] 정상적인 노화는 하락된 운동 활동성, 변경된 24시간 주기 리듬, 뿐만 아니라 변경된 수면 및 음식 섭취 패턴을 동반한다. 이들 효과는 노인에서 각성 감소와 경계 감소를 야기하여 야간 각성 증가 뿐만 아니라 낮시간의 선잠 증가를 야기한다. 활동성 패턴은 또한 알츠하이머병과 같은 질환에 의해 비슷한 방식으로 파괴될 수 있다.

[0336] 활동성 리듬에서의 연령-의존적 변화는, 분열 증가 및 환경과의 동기화 감소와 더불어, 다른 동물, 예를 들면, 랫트, 햄스터, 마우스 및 개에서 관찰된다. 이들 연령-의존적 24시간 주기 교란은 시상하부의 시교차상 핵의 퇴화와 연관되어 왔다. 인간 및 설치류 모두에서의 수면 교란은 연령-의존적 인지 기능장애에 기여하는 것으로 나

타났다.

[0337] 24시간 주기 리듬의 교란 증가는 하는 교란은 인간, 마우스, 원숭이, 및 개를 포함하는, 몇 가지 종에서 나이가 들어감에 따라 운동 활동성의 점진적인 감소를 동반한다. 특히, 고령의 개(>10세)의 주간 활동성은 어린 개 및 중년 개와 비교하여 하락한다. 이러한 활동성 변화는 활동성을 측정하고자 의도된 장치에 의해, 예를 들면, 가속도계에 의해 또는 모션 감지 카메라를 이용함으로써 관찰될 수 있다.

[0338] 활동성 감소의 결과로서 노화에서 관찰되는 많은 교란들은 또한 문화적 트렌드가 칼로리 섭취 증가를 동반하는, 활동성 감소를 초래하여 비만 유행성을 야기하는 더 어린 집단에서 관찰된다. 초래된 칼로리 불균형은 2형 당뇨병, 결장암, 및 대사성 증후군, 뿐만 아니라 정신 건강 문제와 같은 몇 가지 질환 상태의 증가를 야기해왔다. 몇 가지 예상 집단 연구 및 인간에서 메타-분석은 신체 비활동성이 대사성 증후군, 2형 당뇨병, 고혈압, 관상동맥 질환, 뇌졸중, 및 심혈관 질환의 발달에 대한 위험 상승과 연관된다는 것을 보여왔다.

[0339] 인간 및 동물, 특히 개는 어린 시절 및 인생의 노화 기간 동안 활동성을 개선하는 본 발명으로부터 이익을 얻을 것이다.

[0340] 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 전구체는 수령자, 인간 또는 동물의 활동성을 증가시킬 것이다. 또 하나의 구현예에서, 활동성 증가는 1% 내지 100%까지의 증가이다. 예를 들면, 상기 활동성은 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 또는 10%까지 증가될 수 있다. 어떤 구현예에서, 활동성 증가는 5-10%, 10-15%, 15-20%, 20-25%, 25-30%, 30-35%, 35-40%, 40-45%, 45-50%, 50-55%, 55-60%, 60-65%, 65-70%, 70-75%, 75-80%, 80-85%, 85-90%, 90-95%, 및 95-100%의 증가이다.

[0341] 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체에 의한 처리는 활동성을 증가시킬 것이고, 대사성 증후군의 위험성 감소를 야기할 것이다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체에 의한 처리는 활동성을 증가시킬 것이고, 2형 당뇨병의 위험성 감소를 야기할 것이다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체에 의한 처리는 활동성을 증가시킬 것이고, 고혈압, 관상동맥 질환, 뇌졸중, 및 심혈관 질환의 위험성 감소를 야기할 것이다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체에 의한 처리는 활동성을 증가시킬 것이고 인지 기능을 개선할 것이다.

[0342] *기분 장애*

[0343] 본 발명의 화합물 및 방법은 기분 장애(정동 장애로도 알려짐)를 치료하는데 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, "기분 장애"는 미국 정신의학회에 의해 발행된, 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼에 제시된 바와 같은, 감정 상태의 교란을 지칭한다. 기분 장애는 비제한적으로 주요 우울증, 산후 우울증, 기분저하증, 및 양극성 장애를 포함한다. 일 구현예에서, 기분 장애는 주우울증이다.

[0344] 본 발명의 화합물 및 방법은 스트레스-유도된 또는 스트레스-관련된 기분 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, "스트레스-유도된 또는 스트레스-관련된 기분 장애"는 스트레스에 대해 유도되거나 이와 관련된 감정 상태의 교란을 지칭한다. 그러한 기분 장애는 때때로 반응성 기분 장애로 지칭되며 다른 기분 장애, 예를 들면, 이른바 유기 기분 장애와 구별된다.

[0345] 본 발명의 화합물 및 방법은 불안 장애를 치료하는데 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, "불안 장애"는 두려움 및 불안, 예를 들면, 스트레스성 상황 또는 스트레스성 상황의 예측에 비해 지나친 두려움 및 불안의 기능 장애 상태를 지칭한다. 일 구현예에서, 불안 장애는 범불안 장애, 공황 장애, 광장공포증을 갖는 공황 장애, 광장공포증, 사회적 불안 장애, 강박 장애, 및 외상후 스트레스 장애 중 어느 하나 또는 이의 조합이다. 일 구현예에서, 불안 장애는 범불안 장애, 강박 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 및 사회적 불안 장애 중 어느 하나 또는 이의 조합이다. 일 구현예에서, 불안 장애는 범 스트레스 장애이다. 일 구현예에서, 불안 장애는 외상후 스트레스 장애이다. 일 구현예에서, 불안 장애는 스트레스-유도된 불안 장애이다.

[0346] 본 발명의 화합물 및 방법은 스트레스-유도된 또는 스트레스-관련된 불안 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 본원에서 사용된 바와 같이, "스트레스-유도된 또는 스트레스-관련된 불안 장애"는 스트레스에 대해 유도되거나 관련된 두려움 및 불안의 기능장애 상태를 지칭한다. 그러한 불안 장애는 때때로 반응성 불안 장애로 지칭되며 다른 불안 장애, 예를 들면, 이는바 유기 불안 장애와 구별된다.

[0347] 본 발명을 위해, 전술한 질환 또는 병태 각각은 감소되거나 줄어든 자가포식과 관련되거나 이를 특징으로 하거나, 또는 증가된 자가포식으로부터 이익을 얻을 것이고, 따라서 우롤리틴 및 그의 전구체의 투여로부터 이익을 얻을 것이다.

[0348] **표 1**은 자가포식에 의해 영향받는 세포의 유형 중 일부 및 상기 세포에서 자가포식의 유익한 효과를 요약한다.

[0349] **표 1.** 증가된 자가포식의 건강 이점

[0350]

세포 유형	자가포식에 의해 개선된 상태
모든 세포	• 기아 동안 아미노산 집단의 유지 • 항-노화 • 종양 억제 • 세포내 미생물의 소거 • 단백질 응집물의 소거
뉴런	• 신경퇴화의 예방 • 신경퇴화와 관련된 증상의 완화 • 단백질 응집물의 소거
췌장의 샘꽈리 세포	• 급성 췌장염에서 개선된 결과
평활근 세포	• 심장병, 심장 비대증, 좌심실 팽창, 다논병과 같은 다양한 심장 병태에서 개선된 결과 • 당뇨병으로부터 비롯된 심근병증의 개선 • 노화에 따른 심장 악화의 예방 • 허혈/재관류 손상으로부터의 개선 결과 • 심근 기능으로부터 비롯되는 허혈 및 저산소 상태로부터 세포의 보호 • 개선된 심박출량 • 개선된 좌심실 심장확장 기능 • 혈압 개선 • 혈관성형술, 우회, 밸브 대체와 같은 심장 절차 동안 세포의 보호
창자 상피 세포	• 세포내 박테리아에 대한 면역 반응; 크론병; 염증성 장질환 (IBD)의 개선
신장 내 발세포	• 하기 질환에 의해 야기될 수 있는 손상에 대한 발세포 저항성: 미세 변화 질환, 국소 분절 사구체경화증, 당뇨병성 신장증, 막 사구체병증, 낭창성 신염, 및 실험 사구체 질환

[0351]

골격 근육 세포	• 포도당 과민증, 렙틴 저항성, 고지방 식이에서의 고 콜레스테롤 및 트리글리세라이드에 대한 보호 • 개선된 근육 기능 • 근육감소증의 감소 • 개선된 균형 및 조화 • 근육 강도의 개선 • 근육량의 증가 • 근육 위축증의 감소 • 근지구력의 개선 • 근육 이영양증에 대한 개선될 결과 • 운동 후 근육 회복의 개선 • 근육 손상에 대한 보호
간 조직	• 돌연변이체 알파-항트립신의 소거 • 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알코올성 지방간염 (NASH), 및 알코올성 간 질환 (ALD)에서의 개선된 결과
간세포	• 포도당 과민증, 렙틴 저항성, 고지방 식이에서의 고 콜레스테롤 및 트리글리세라이드에 대한 보호 • 비만 및 2형 당뇨병의 치료 • 허혈/재관류 손상으로부터 개선 결과 • 약물 유도된 간 손상에 대한 보호 • 간 조직의 보호
췌장 베타 세포	• 포도당 과민증, 렙틴 저항성, 고지방 식이에서의 고 콜레스테롤 및 트리글리세라이드에 대한 보호
지방세포	• 포도당 과민증, 렙틴 저항성, 고지방 식이에서의 고 콜레스테롤 및 트리글리세라이드에 대한 보호 • 비만 및 2형 당뇨병의 치료

내피 세포	• 당뇨병, 고혈압, 만성 신장 질환, 죽상동맥경화증 및 노화의 결과로서 발생할 수 있는 내피 세포 기능장애의 개선 • 당뇨병, 겸형 세포 빈혈 또는 지중해빈혈, 뿐만 아니라 심각한 근육 손상과 같은 질환 과정으로부터 비롯되는 내피 세포 손상에 대한 보호. • 심근 기능으로부터 비롯되는 허혈 및 저산소로부터 세포의 보호 • 개선된 신생혈관형성 • 혈관성형술, 우회, 밸브 대체와 같은 심장 절차 동안 세포의 보호
연골세포 / 연골	• 관절 내 골관절염의 감소
골아세포	• 조직 미네랄 밀도의 개선 • 증가된 골 강도
수정체 상피 세포	• 노인성 백내장의 감소
망막 세포 - 신경절 세포 층 - 내부 핵 층 - 외부 핵 층 - 망막 안료 상피 세포	• 노인성 황반 변성의 감소 • 당뇨 망막병증으로부터 보호
망막 광수용체	• 안구내 염증 또는 포도막염으로부터 개선된 결과 • 포도막염으로부터 광수용체 손상의 감소
녹내장 조직	• 녹내장 신경퇴행의 감소

[0352]

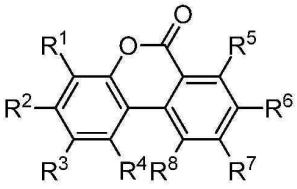
케라틴생성세포	• 세포내 피부 감염, 사마귀, 건선의 치료 • 환경적인 공격 즉 UV 광, 항-노화로부터 피부의 보호 • 나이들고 병든 피부에서 통상적으로 관찰되는 과도한 지질 산화로부터 피부 손상의 감소
폐 세포	• 폐 세포에서 단백질 응집물의 소거 • α1-안트립신에 의해 유발되는 폐 폐공기증으로부터의 개선된 결과 • 만성 폐쇄성 폐 장애
폐포 대식세포	• 만성 폐쇄성 폐 질환에 대한 개선된 결과
기도 상피 세포	• 낭포성 섬유증에서 단백질 응집물의 감소 • 돌연변이체 낭포성 섬유증 막통과 전도도 조절물질 (CFTR) 단백질을 축적하는 아그레솜의 개선된 소거 • 인간 특발성 폐 섬유증에 대한 개선된 결과
면역 세포	• 자가면역 장애의 감소 • 병원체로부터의 감염에 대한 개선된 면역 반응

[0353]

[0354] *본 발명의 예시적인 화합물*

[0355] 본 발명의 화합물은 어떤 우롤리틴 및 그의 전구체를 포함한다. 이들 화합물은 자가포식 또는 장수를 증가시키는 것을 비제한적으로 포함하는 본원의 임의의 방법을 실시하기 위해, 그리고 본원에서 기재된 질환 및 병태의 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0356] 어떤 구현예에서, 본 발명은 우롤리틴에 관한 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "우롤리틴"은 **식 I**의 화합물에 관한 것이다:

[0357] 

[0358] **식 I**

[0359] 여기서

[0360] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0361] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[0362] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지된, 비고리형 또는 고리형, 불포화된 또는 포화된 지방족 탄화수소 라디칼을 의미하고, 이 라디칼은 탄소 원자를 함유한다. 대표적인 포화된 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 등을 포함하고; 한편 포화된 분지된 알킬은 이소프로필, *sec*-부틸, 이소부틸, *tert-부틸*, 이소펜틸, 등을 포함한다. 대표적인 포화된 고리형 알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 등을 포함하고; 한편 불포화된 고리형 알킬은 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐, 등을 포함한다. 불포화된 알킬은 인접한 탄소 원자 사이의 적어도 하나의 이중 또는 삼중결합 ("알케닐" 또는 "알키닐" 각각으로 칭함)을 함유한다. 대표적인 직쇄 및 분지된 알케닐은 에틸레닐, 프로필레닐, 1-부테닐, 2-

부테닐, 이소부틸레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 등을 포함하고; 한편 대표적인 직쇄 및 분지된 알키닐은 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2- 부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-부티닐, 등을 포함한다.

[0363] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 탄화수소 고리계 라디칼을 의미하고, 이 라디칼은 수소, 6 내지 18 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함한다. 본 발명을 위해, 아릴 라디칼은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있고, 이 고리계는 융합된 또는 다리걸친 고리 시스템을 포함할 수 있다. 아릴 라디칼은, 비제한적으로, 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세펜안트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오르안텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 펜안트렌, 플레이아덴, 피렌, 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않으면, 용어 "아릴" 또는 접두어 "아르-" (예컨대 "아랄킬" 중)는 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0364] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단당류"는 식 (CH2O)n의 단당을 의미한다. 단당류는 can be 직쇄 또는 고리계일 수 있고, 식 -CH(OH)-C(-O)-의 사카로오스 단위를 포함할 수 있다. 단당류의 예는 에리트로스, 트레오스, 리보오스, 아라비노오스, 자일로스, 릭소스, 알로스, 알트로스, 글루코오스, 만노스, 굴로스, 이도오스, 갈락토오스, 탈로스, 에리툴로스, 리불로스, 크실룰로스, 프시코스, 푸룩토오스, 소르보스, 타가토스, 에리트로펜툴로스, 트레오펜툴로스, 글리세로테트룰로스, 글루코파이라노스, 프룩토푸라노스를 포함한다. 어떤 구현예에서, 단당류는 글루코파이라노스를 의미한다.

[0365] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "올리고당"은 적어도 2 개, 최대 10 개의 글리코사이드로 연결된 단당류 단위, 바람직하게는 2 내지 8 개의 단당류 단위, 더 바람직하게는 2 내지 7 개의 단당류 단위, 및 더욱 더 바람직하게는 2 내지 6 개의 단당류 단위 또는 2 내지 5 개의 단당류 단위로 이루어진 사카라이드를 의미한다.

[0366] 용어"치환된"은, 본원에서 사용된 바와 같이 (예를 들면, 치환된 헤테로사이클릴 또는 치환된 아릴의 문맥에서), 적어도 하나의 수소 원자가 치환기로 치환되다는 것을 의미한다. 본 발명의 문맥 내의 "치환기"는 할로겐, 하이드록시, 옥소, 시아노, 니트로, 이미노, 티옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클 및 헤테로사이클알킬, 뿐만 아니라 $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aNR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$ $-NR_aSO_2R_b$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-OR_a$, $-SR_a$, $-SOR_a$, $-S(=O)_2R_a$, $-OS(=O)_2R_a$, $-S(=O)_2OR_a$, $=NSO_2R_a$ 및 $-SO_2NR_aR_b$를 포함한다. 전술된 것에서, 이러한 문맥에서의 R_a 및 R_b는 동일 또는 상이할 수 있고 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클릴일 수 있다. 또한, 전술된 치환기는 상기 치환기 중 1 이상으로 추가로 치환될 수 있다.

[0367] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A이다.

[0368] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 B이다.

[0369] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 C이다.

[0370] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 D이다.

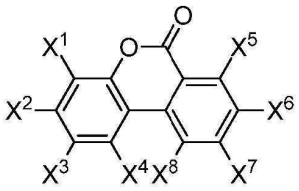
[0371] 일 구현예에서, "우롤리틴"은 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 및 우롤리틴 D의 임의의 하나 또는 조합을 의미한다 (참고, 예를 들면, **도 2** 및 **도 3**). 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 또는 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 및 우롤리틴 D의 임의의 조합이다. 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 또는 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 및 우롤리틴 C의 임의의 조합이다. 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 또는 우롤리틴 A 및 우롤리틴 B의 조합이다. 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A이다.

[0372] 일 구현예에서, 우롤리틴은 단리된 우롤리틴으로서 제공되고, 예를 들면, 천연 공급원으로부터 단리되거나 총 합성에 의해 제조된다. 단리된 우롤리틴은 드노브 합성될 수 있다. 참고 실시예 1-4.

[0373] 일 구현예에서, 우롤리틴은 정제된 우롤리틴으로서 제공된다.

[0374] 일 구현예에서, "우롤리틴"은 본원에서 사용된 바와 같이, 글루쿠로네이트화된, 메틸화된, 또는 설페이트화된 우롤리틴이거나 그것을 포함할 수 있다.

[0375] 어떤 구현예에서, 본 발명은 **식 II**의 화합물에 관한 것이다

[0376] 

[0377] **식 II**

[0378] 여기서

[0379] X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H 및 OH로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0380] 단, 상기 화합물은 식 II의 화합물이 아니고 여기서

[0381] X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0382] X^1은 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0383] X^2은 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H (우롤리틴 B)이고;

[0384] X^3은 OH이고, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0385] X^4은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0386] X^5은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0387] X^6은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0388] X^7은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8는 H이고;

[0389] X^8은 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7는 H이고;

[0390] X^1 및 X^2는 OH이고, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0391] X^1 및 X^5는 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0392] X^1 및 X^7는 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8는 H이고;

[0393] X^1 및 X^8는 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7는 H이고;

[0394] X^2 및 X^3는 OH이고, X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0395] X^2 및 X^4는 OH이고, X^1, X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0396] X^2 및 X^5는 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0397] X^2 및 X^6는 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 H (우롤리틴 A)이고;

[0398] X^2 및 X^7는 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8는 H이고;

[0399] X^3 및 X^4는 OH이고, X^1, X^2, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0400] X^3 및 X^5는 OH이고, X^1, X^2, X^4, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0401] X^3 및 X^6는 OH이고, X^1, X^2, X^4, X^5, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0402] X^5 및 X^6는 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0403] X^5 및 X^8는 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^7는 H이고;

[0404] X^6 및 X^7는 OH이고, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^8는 H이고;

[0405] X^1, X^2, 및 X^5는 OH이고, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0406] X^1, X^2, 및 X^6는 OH이고, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0407] X^1, X^5, 및 X^8는 OH이고, X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^7는 H이고;

[0408] X^2, X^4, 및 X^6는 OH이고, X^1, X^3, X^5, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0409] X^2, X^4, 및 X^7는 OH이고, X^1, X^3, X^5, X^6, 및 X^8는 H이고;

[0410] X^2, X^6, 및 X^7는 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 H (우롤리틴 C)이고;

[0411] X^2, X^6, 및 X^8는 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, 및 X^7는 H이고;

[0412] X^2, X^7, 및 X^8는 OH이고, X^1, X^3, X^4, X^5, 및 X^6는 H이고;

[0413] X^1, X^2, X^5, 및 X^6는 OH이고, X^3, X^4, X^7, 및 X^8는 H이고;

[0414] X^1, X^2, X^5, 및 X^7는 OH이고, X^3, X^4, X^6, 및 X^8는 H이고;

[0415] X^1, X^2, X^6, 및 X^7는 OH이고, X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 H (우롤리틴 D)이고;

[0416] X^1, X^6, X^7, 및 X^8는 OH이고, X^2, X^3, X^4, 및 X^5는 H이고;

[0417] X^2, X^3, X^6, 및 X^7는 OH이고, X^1, X^4, X^5, 및 X^8는 H이고;

[0418] X^2, X^4, X^5, 및 X^8는 OH이고, X^1, X^3, X^6, 및 X^7는 H이고;

[0419] X^2, X^4, X^6, 및 X^7는 OH이고, X^1, X^3, X^5, 및 X^8는 H이고;

[0420] X^1, X^2, X^4, X^5, 및 X^7는 OH이고, X^3, X^6, 및 X^8는 H이고;

[0421] X^1, X^2, X^6, X^7, 및 X^8는 OH이고, X^3, X^4, 및 X^5는 H이거나; 또는

[0422] X^1, X^2, X^3, X^6, X^7, 및 X^8는 OH이고, X^4 및 X^5은 H이다.

[0423] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8 중 적어도 2 개는 OH이다.

[0424] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8 중 적어도 3 개는 OH이다.

[0425] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8 중 적어도 4 개는 OH이다.

[0426] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8 중 적어도 5 개는 OH이다.

[0427] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8 중 적어도 6 개는 OH이다.

[0428] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8 중 적어도 7 개는 OH이다.

[0429] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8는 OH이다.

[0430] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1 및 X^3은 OH이고; X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0431] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1 및 X^4은 OH이고; X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0432] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1 및 X^6은 OH이고; X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0433] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0434] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0435] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0436] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4 및 X^5은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0437] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4 및 X^6은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0438] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0439] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0440] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^5 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0441] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^6 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0442] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^7 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0443] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, 및 X^3은 OH이고; X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0444] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, 및 X^4은 OH이고; X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0445] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, 및 X^7은 OH이고; X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0446] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0447] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, 및 X^4은 OH이고; X^2, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0448] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, 및 X^5은 OH이고; X^2, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0449] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, 및 X^6은 OH이고; X^2, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0450] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0451] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0452] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, 및 X^5은 OH이고; X^2, X^3, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0453] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, 및 X^6은 OH이고; X^2, X^3, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0454] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^3, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0455] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0456] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^2, X^3, X^4, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0457] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0458] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0459] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고,

[0460] 여기서 X^1, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0461] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0462] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, 및 X^4은 OH이고; X^1, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0463] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, 및 X^5은 OH이고; X^1, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0464] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0465] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0466] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0467] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, 및 X^5은 OH이고; X^1, X^3, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0468] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0469] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^3, X^4, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0470] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^3, X^4, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0471] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, X^4, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0472] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, 및 X^5은 OH이고; X^1, X^2, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0473] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^2, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0474] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0475] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0476] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^2, X^4, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0477] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^4, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0478] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^4, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0479] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^4, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0480] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^4, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0481] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^4, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0482] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0483] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0484] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0485] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0486] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0487] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0488] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^8은 H이다.

[0489] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^7은 H이다.

[0490] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^6은 H이다.

[0491] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5은 H이다.

[0492] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, 및 X^4은 OH이고; X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0493] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, 및 X^5은 OH이고; X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0494] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, 및 X^6은 OH이고; X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0495] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, 및 X^7은 OH이고; X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0496] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, 및 X^8은 OH이고; X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0497] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, 및 X^5은 OH이고; X^3, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0498] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, 및 X^6은 OH이고; X^3, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0499] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, 및 X^7은 OH이고; X^3, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0500] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0501] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^4, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0502] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^4, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0503] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^4, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0504] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, 및 X^5은 OH이고; X^2, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0505] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, 및 X^6은 OH이고; X^2, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0506] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0507] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0508] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^2, X^4, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0509] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^4, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0510] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^4, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0511] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^4, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0512] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^4, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0513] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^4, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0514] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^2, X^3, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0515] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^3, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0516] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0517] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^3, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0518] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0519] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0520] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^3, X^4, 및 X^8은 H이다.

[0521] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, X^4, 및 X^7은 H이다.

[0522] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, X^4, 및 X^6은 H이다.

[0523] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, 및 X^5은 OH이고; X^1, X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0524] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0525] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0526] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0527] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^4, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0528] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^4, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0529] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^4, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0530] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^4, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0531] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^4, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0532] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^3, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0533] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^3, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0534] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0535] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0536] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^3, X^4, 및 X^8은 H이다.

[0537] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, X^4, 및 X^7은 H이다.

[0538] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, X^4, 및 X^6은 H이다.

[0539] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, X^4, 및 X^5은 H이다.

[0540] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^2, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0541] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0542] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0543] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0544] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0545] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0546] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^4, 및 X^8은 H이다.

[0547] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^4, 및 X^7은 H이다.

[0548] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^4, 및 X^6은 H이다.

[0549] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^4, 및 X^5은 H이다.

[0550] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, X^3, 및 X^8은 H이다.

[0551] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, 및 X^7은 H이다.

[0552] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, 및 X^6은 H이다.

[0553] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, 및 X^5은 H이다.

[0554] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, X^3, 및 X^4은 H이다.

[0555] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^5은 OH이고; X^6, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0556] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^6은 OH이고; X^5, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0557] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^7은 OH이고; X^5, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0558] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, 및 X^8은 OH이고; X^5, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0559] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^4, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0560] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^4, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0561] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^4, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0562] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^4, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0563] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^4, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0564] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^4, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0565] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^3, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0566] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0567] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^3, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0568] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0569] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0570] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^3, X^4, 및 X^8은 H이다.

[0571] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^4, 및 X^7은 H이다.

[0572] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^3, X^4, 및 X^6은 H이다.

[0573] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^2, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0574] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0575] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0576] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0577] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0578] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0579] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^4, 및 X^8은 H이다.

[0580] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^4, 및 X^7은 H이다.

[0581] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^4, 및 X^6은 H이다.

[0582] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^4, 및 X^5은 H이다.

[0583] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^2, X^3, 및 X^8은 H이다.

[0584] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, 및 X^7은 H이다.

[0585] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, 및 X^6은 H이다.

[0586] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, 및 X^6은 H이다.

[0587] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2, X^3, 및 X^4은 H이다.

[0588] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^1, X^7, 및 X^8은 H이다.

[0589] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^6, 및 X^8은 H이다.

[0590] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^6, 및 X^7은 H이다.

[0591] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^5, 및 X^8은 H이다.

[0592] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^5, 및 X^7은 H이다.

[0593] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^5, 및 X^6은 H이다.

[0594] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^4, 및 X^8은 H이다.

[0595] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^4, 및 X^7은 H이다.

[0596] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^4, 및 X^6은 H이다.

[0597] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^4, 및 X^5은 H이다.

[0598] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^3, 및 X^8은 H이다.

[0599] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, 및 X^7은 H이다.

[0600] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, 및 X^6은 H이다.

[0601] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, 및 X^5은 H이다.

[0602] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^3, 및 X^5은 H이다.

[0603] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1, X^2, 및 X^8은 H이다.

[0604] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, 및 X^7은 H이다.

[0605] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, 및 X^6은 H이다.

[0606] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, 및 X^5은 H이다.

[0607] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, 및 X^4은 H이다.

[0608] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1, X^2, 및 X^3은 H이다.

[0609] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^6은 OH이고; X^7 및 X^8은 H이다.

[0610] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^7은 OH이고; X^6 및 X^8은 H이다.

[0611] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, 및 X^8은 OH이고; X^6 및 X^7은 H이다.

[0612] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^5 및 X^8은 H이다.

[0613] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^5 및 X^7은 H이다.

[0614] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^5 및 X^6은 H이다.

[0615] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^4 및 X^8은 H이다.

[0616] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^4 및 X^7은 H이다.

[0617] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^4 및 X^6은 H이다.

[0618] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^3 및 X^8은 H이다.

[0619] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^3 및 X^7은 H이다.

[0620] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^3 및 X^6은 H이다.

[0621] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^3 및 X^5은 H이다.

[0622] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^3 및 X^4은 H이다.

[0623] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^2 및 X^8은 H이다.

[0624] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^2 및 X^7은 H이다.

[0625] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2 및 X^6은 H이다.

[0626] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2 및 X^5은 H이다.

[0627] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2 및 X^4은 H이다.

[0628] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2 및 X^3은 H이다.

[0629] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^1 및 X^8은 H이다.

[0630] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^1 및 X^7은 H이다.

[0631] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1 및 X^6은 H이다.

[0632] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1 및 X^5은 H이다.

[0633] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1 및 X^4은 H이다.

[0634] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1 및 X^3은 H이다.

[0635] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1 및 X^2은 H이다.

[0636] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7은 OH이고; X^8은 H이다.

[0637] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^8은 OH이고; X^7은 H이다.

[0638] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^6은 H이다.

[0639] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^4, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^5은 H이다.

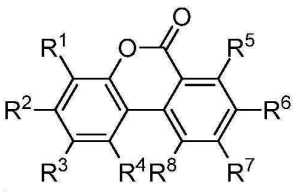
[0640] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^4은 H이다.

[0641] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^3은 H이다.

[0642] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^1, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^2은 H이다.

[0643] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, 및 X^8은 OH이고; X^1은 H이다.

[0644] 어떤 구현예에서, 본 발명은 **식 III**의 화합물에 관한 것이다

[0645] 

[0646] **식 III**

[0647] 여기서

[0648] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0649] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이고;

[0650] 단, 상기 화합물은 식 III의 화합물이 아니고 여기서

[0651] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0652] R^1은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0653] R^2은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0654] R^3은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0655] R^4은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0656] R^5은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0657] R^6은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0658] R^7은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0659] R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0660] R^1 및 R^2은 OR이고, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0661] R^1 및 R^5은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0662] R^1 및 R^7은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0663] R^1 및 R^8은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0664] R^2 및 R^3은 OR이고, R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0665] R^2 및 R^4은 OR이고, R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0666] R^2 및 R^5은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0667] R^2 및 R^6은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0668] R^2 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0669] R^2 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0670] R^3 및 R^4은 OR이고, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0671] R^3 및 R^5은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0672] R^3 및 R^6은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0673] R^3 및 R^7은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0674] R^3 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0675] R^4 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0676] R^5 및 R^6은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0677] R^5 및 R^7은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0678] R^5 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0679] R^6 및 R^7은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8는 H이고;

[0680] R^6 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7는 H이고;

[0681] R^1, R^2, 및 R^3은 OR이고, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0682] R^1, R^2, 및 R^5은 OR이고, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0683] R^1, R^2, 및 R^6은 OR이고, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0684] R^1, R^2, 및 R^8은 OR이고, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0685] R^1, R^5, 및 R^8은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0686] R^1, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6는 H이고;

[0687] R^2, R^3, 및 R^4은 OR이고, R^1, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0688] R^2, R^4, 및 R^6은 OR이고, R^1, R^3, R^5, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0689] R^2, R^4, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0690] R^2, R^5, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0691] R^2, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^8는 H이고;

[0692] R^2, R^6, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^7는 H이고;

[0693] R^2, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^6는 H이고;

[0694] R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0695] R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^6는 H이고;

[0696] R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0697] R^1, R^2, R^5, 및 R^6은 OR이고, R^3, R^4, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0698] R^1, R^2, R^5, 및 R^7은 OR이고, R^3, R^4, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0699] R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^3, R^4, R^5, 및 R^8는 H이고;

[0700] R^1, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^2, R^3, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0701] R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고, R^1, R^5, R^7, 및 R^8는 H이고;

[0702] R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^4, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0703] R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^4, R^5, 및 R^8는 H이고;

[0704] R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^6, 및 R^7는 H이고;

[0705] R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^5, 및 R^8는 H이고;

[0706] R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^3, R^4, 및 R^8는 H이고;

[0707] R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0708] R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고, R^3, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0709] R^1, R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^3, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0710] R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고, R^1, R^6, 및 R^8는 H이고;

[0711] R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^4, 및 R^5는 H이고;

[0712] R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, 및 R^5는 H이고;

[0713] R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1, R^3, 및 R^4는 H이고;

[0714] R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^4 및 R^5는 H이고;

[0715] R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1 및 R^5는 H이고;

[0716] R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고, R^1 및 R^3은 H이다.

[0717] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 2 개는 OR이다.

[0718] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 3 개는 OR이다.

[0719] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 4 개는 OR이다.

[0720] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 5 개는 OR이다.

[0721] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 6 개는 OR이다.

[0722] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 7 개는 OR이다.

[0723] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 OR이다.

[0724] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^3은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0725] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^4은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0726] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0727] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^5은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0728] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0729] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0730] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^7 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0731] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^4은 OR이고; R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0732] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0733] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^4은 OR이고; R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0734] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^5은 OR이고; R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0735] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0736] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0737] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0738] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0739] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0740] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0741] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0742] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0743] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0744] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0745] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0746] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0747] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0748] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0749] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0750] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0751] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0752] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0753] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0754] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0755] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0756] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0757] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0758] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0759] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0760] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0761] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0762] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0763] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0764] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0765] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0766] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0767] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0768] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[0769] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[0770] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[0771] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^4은 OR이고; R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0772] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^5은 OR이고; R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0773] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^6은 OR이고; R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0774] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^7은 OR이고; R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0775] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0776] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0777] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0778] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0779] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0780] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0781] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0782] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0783] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0784] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0785] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0786] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0787] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0788] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0789] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0790] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0791] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0792] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0793] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0794] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0795] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0796] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0797] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0798] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0799] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[0800] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[0801] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[0802] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0803] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0804] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0805] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0806] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0807] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0808] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0809] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0810] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0811] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0812] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0813] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[0814] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[0815] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0816] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0817] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0818] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0819] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0820] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0821] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^8은 H이다.

[0822] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^7은 H이다.

[0823] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^6은 H이다.

[0824] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^5은 H이다.

[0825] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^8은 H이다.

[0826] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^7은 H이다.

[0827] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^6은 H이다.

[0828] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^5은 H이다.

[0829] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^4은 H이다.

[0830] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0831] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0832] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0833] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0834] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0835] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0836] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0837] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0838] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0839] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0840] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0841] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0842] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0843] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0844] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0845] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[0846] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[0847] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[0848] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0849] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^6, 및 R^8은 H이다.

[0850] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0851] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0852] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0853] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0854] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^8은 H이다.

[0855] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^7은 H이다.

[0856] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^6은 H이다.

[0857] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^5은 H이다.

[0858] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^8은 H이다.

[0859] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^7은 H이다.

[0860] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^6은 H이다.

[0861] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^6은 H이다.

[0862] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^4은 H이다.

[0863] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^7, 및 R^8은 H이다.

[0864] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^6, 및 R^7은 H이다.

[0865] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^5, 및 R^8은 H이다.

[0866] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^5, 및 R^7은 H이다.

[0867] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^5, 및 R^6은 H이다.

[0868] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^8은 H이다.

[0869] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^7은 H이다.

[0870] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^6은 H이다.

[0871] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^8은 H이다.

[0872] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^7은 H이다.

[0873] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^6은 H이다.

[0874] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^8은 H이다.

[0875] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^7은 H이다.

[0876] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^6은 H이다.

[0877] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^5은 H이다.

[0878] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^4은 H이다.

[0879] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^3은 H이다.

[0880] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^7 및 R^8은 H이다.

[0881] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^6 및 R^8은 H이다.

[0882] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^6 및 R^7은 H이다.

[0883] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^5 및 R^8은 H이다.

[0884] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^5 및 R^7은 H이다.

[0885] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^5 및 R^6은 H이다.

[0886] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^4 및 R^8은 H이다.

[0887] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^4 및 R^7은 H이다.

[0888] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4 및 R^6은 H이다.

[0889] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3 및 R^8은 H이다.

[0890] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^7은 H이다.

[0891] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^6은 H이다.

[0892] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^5은 H이다.

[0893] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^4은 H이다.

[0894] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2 및 R^8은 H이다.

[0895] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^7은 H이다.

[0896] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^6은 H이다.

[0897] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^5은 H이다.

[0898] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^4은 H이다.

[0899] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^3은 H이다.

[0900] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1 및 R^8은 H이다.

[0901] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^7은 H이다.

[0902] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^6은 H이다.

[0903] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^4은 H이다.

[0904] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^2은 H이다.

[0905] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^8은 H이다.

[0906] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^7은 H이다.

[0907] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^6은 H이다.

[0908] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^5은 H이다.

[0909] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4은 H이다.

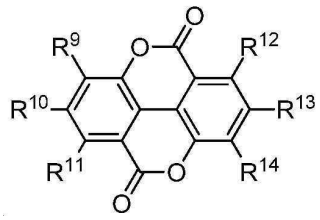
[0910] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3은 H이다.

[0911] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2은 H이다.

[0912] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1은 H이다.

[0913] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R은 H이다.

[0914] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "우롤리틴 전구체"는 동물에게 투여된 다음에 1 이상의 우롤리틴으로 전환될 수 있는 엘라그산 및 임의의 엘라지탄닌을 의미한다. 어떤 구현예에서, "우롤리틴 전구체"는 **식 IV**의 화합물이다:

[0915] 

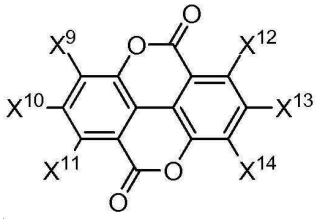
[0916] **식 IV**

[0917] 여기서

[0918] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0919] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[0920] 어떤 구현예에서, 본 발명은 **식 V**의 화합물에 관한 것이다

[0921] 

[0922] **식 V**

[0923] 여기서

[0924] X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}는 H 및 OH로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0925] 단, 상기 화합물은 식 V의 화합물이 아니고 여기서

[0926] X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}는 H이고;

[0927] X^{10}은 OH이고, X^9, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}는 H이고;

[0928] X^9 및 X^{12}는 OH이고, X^{10}, X^{11}, X^{13}, 및 X^{14}는 H이고;

[0929] X^9 및 X^{13}는 OH이고, X^{10}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{14}는 H이고;

[0930] X^9 및 X^{14}는 OH이고, X^{10}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{13}는 H이고;

[0931] X^{10} 및 X^{13}는 OH이고, X^9, X^{11}, X^{12}, 및 X^{14}는 H이고;

[0932] X^{10}, X^{11}, 및 X^{13}는 OH이고, X^9, X^{12}, 및 X^{14}는 H이고;

[0933] X^9, X^{10}, X^{12}, 및 X^{14}는 OH이고, X^{11} 및 X^{13}는 H이고;

[0934] X^9, X^{10}, X^{13}, 및 X^{14}는 OH이고, X^{11} 및 X^{12}는 H (엘라그산)이고;

[0935] X^9, X^{10}, X^{11}, X^{13}, 및 X^{14}는 OH이고, X^{12}는 H이고;

[0936] X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}는 OH이다.

[0937] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14} 중 적어도 하나는 OH이다.

[0938] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14} 중 적어도 2 개는 OH이다.

[0939] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14} 중 적어도 3 개는 OH이다.

[0940] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14} 중 적어도 4 개는 OH이다.

[0941] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}중 5 개는 OH이다.

[0942] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^9는 OH이고; X^{10}, X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0943] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{11}는 OH이고; X^9, X^{10}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0944] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^9 및 X^{10}은 OH이고; X^{11}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0945] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^9 및 X^{11}은 OH이고;

X^{10}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0946] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{10} 및 X^{11}은 OH이고; X^{9}, X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0947] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{10} 및 X^{12}은 OH이고; X^{9}, X^{11}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0948] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{11} 및 X^{12}은 OH이고; X^{9}, X^{10}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0949] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, 및 X^{11}은 OH이고; X^{12}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0950] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, 및 X^{12}은 OH이고; X^{11}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0951] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, 및 X^{13}은 OH이고; X^{11}, X^{12}, 및 X^{14}은 H이다.

[0952] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, 및 X^{14}은 OH이고; X^{11}, X^{12}, 및 X^{13}은 H이다.

[0953] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{11}, 및 X^{12}은 OH이고; X^{10}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0954] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{11}, 및 X^{13}은 OH이고; X^{10}, X^{12}, 및 X^{14}은 H이다.

[0955] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{11}, 및 X^{14}은 OH이고; X^{10}, X^{12}, 및 X^{13}은 H이다.

[0956] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{12}, 및 X^{13}은 OH이고; X^{10}, X^{11}, 및 X^{14}은 H이다.

[0957] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{10}, X^{11}, 및 X^{12}은 OH이고; X^{9}, X^{13}, 및 X^{14}은 H이다.

[0958] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, X^{11}, 및 X^{12}은 OH이고; X^{13} 및 X^{14}은 H이다.

[0959] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, X^{11}, 및 X^{13}은 OH이고; X^{12} 및 X^{14}은 H이다.

[0960] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, X^{11}, 및 X^{14}은 OH이고; X^{12} 및 X^{13}은 H이다.

[0961] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, X^{12}, 및 X^{13}은

OH이고; X^{11} 및 X^{14}은 H이다.

[0962] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{13}은 OH이고; X^{10} 및 X^{14}은 H이다.

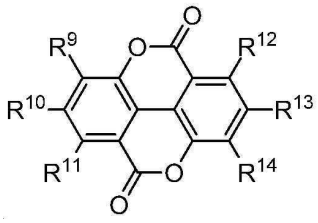
[0963] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{14}은 OH이고; X^{10} 및 X^{13}은 H이다.

[0964] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{10}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{13}은 OH이고; X^{9} 및 X^{14}은 H이다.

[0965] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{13}은 OH이고; X^{14}은 H이다.

[0966] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 X^{9}, X^{10}, X^{11}, X^{12}, 및 X^{14}은 OH이고; X^{13}은 H이다.

[0967] 어떤 구현예에서, 본 발명은 **식 VI**의 화합물에 관한 것이다

[0968] 

[0969] **식 VI**

[0970] 여기서

[0971] R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0972] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이고;

[0973] 단, 상기 화합물은 식 VI의 화합물이 아니고 여기서

[0974] R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H이고;

[0975] R^{10}은 OR이고, R^{9}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H이고;

[0976] R^{9} 및 R^{12}은 OR이고, R^{10}, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}는 H이고;

[0977] R^{9} 및 R^{13}은 OR이고, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}는 H이고;

[0978] R^{9} 및 R^{14}은 OR이고, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}는 H이고;

[0979] R^{10} 및 R^{13}은 OR이고, R^{9}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}는 H이고;

[0980] R^{9}, R^{10}, 및 R^{13}은 OR이고, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}는 H이고;

[0981] R^{9}, R^{10}, 및 R^{14}은 OR이고, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}는 H이고;

[0982] R^{10}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고, R^{9}, R^{12}, 및 R^{14}는 H이고;

[0983] R^9, R^{10}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고, R^{11} 및 R^{14}는 H이고;

[0984] R^9, R^{10}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고, R^{11} 및 R^{13}는 H이고;

[0985] R^9, R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 OR이고, R^{11} 및 R^{12}는 H이고;

[0986] R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고, R^9 및 R^{14}는 H이고;

[0987] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고, R^{14}는 H이고;

[0988] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 OR이고, R^{12}는 H이고;

[0989] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 OR이다.

[0990] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 하나는 OR이다.

[0991] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 2 개는 OR이다.

[0992] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 3 개는 OR이다.

[0993] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 4 개는 OR이다.

[0994] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 5 개는 OR이다.

[0995] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9는 OR이고; R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[0996] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{11}는 OR이고; R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[0997] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{10}은 OR이고; R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[0998] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{11}은 OR이고; R^{10}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[0999] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10} 및 R^{11}은 OR이고; R^9, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1000] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10} 및 R^{12}은 OR이고; R^9, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1001] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{11} 및 R^{12}은 OR이고; R^9, R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1002] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, 및 R^{11}은 OR이고; R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1003] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1004] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1005] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{10}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[1006] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{10}, R^{12}, 및 R^{13}은 H이다.

[1007] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{10}, R^{11}, 및 R^{14}은 H이다.

[1008] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{9}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1009] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{13} 및 R^{14}은 H이다.

[1010] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{12} 및 R^{14}은 H이다.

[1011] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{12} 및 R^{13}은 H이다.

[1012] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{10} 및 R^{14}은 H이다.

[1013] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{10} 및 R^{13}은 H이다.

[1014] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{13}은 H이다.

[1015] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R은 H이다.

[1016] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 푸니칼라긴 (PA)이다. 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 푸니칼린 (PB)이다. 참고, 예를 들면, **도 2**. 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산 (EA)이다. 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 단리된 우롤리틴 전구체으로서 제공되고, 예를 들면, 천연 식품 공급원로부터 단리되거나 총 합성에 의해 제조될 수 있다. 단리된 우롤리틴 전구체는 보통 천연 공급원으로부터 정제되거나 드노보 합성되고; EA를 포함하는 일부 우롤리틴 전구체는 공급자, 예컨대 Sigma Aldrich로부터 시판된다.

[1017] 또한 본 발명에 따라, 우롤리틴의 전구체는 또한 엘라지탄닌 및 엘라그산을 함유하는 천연 식품, 특히 엘라지탄닌, 엘라그산, 또는 엘라지탄닌 및 엘라그산 둘 모두가 풍부한 천연 식물을 포함한다. 그와 같은 식품은 비제한적으로 어떤 장과류, 포도, 석류, 장미 열매, 및 견과를 포함한다. 일 구현예에서, 천연 식품은 석류이다.

[1018] 추가로, 우롤리틴의 전구체는 그와 같은 천연 식품으로부터 제조된 가공된 식품 및 음료수를 포함한다. 가공된 식품은 예를 들면, 잼, 젤리, 프리저브즈, 페이스트, 스프레드, 주스, 포도주, 추출물, 농축물, 등을 포함하는 임의의 형태를 취할 수 있다. 일 구현예에서, 가공된 식품은 석류 주스이다.

[1019] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 추출물, 예를 들면, 과일 추출물로서 제공된다.

[1020] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 농축물, 예를 들면, 과일 농축물 또는 과일 쥬스 농축물로서 제공된다.

[1021] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 단리된 우롤리틴 전구체이다.

[1022] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 정제된 우롤리틴 전구체이다.

[1023] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산, 엘라지탄닌, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1024] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산이다.

[1025] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라지탄닌이다.

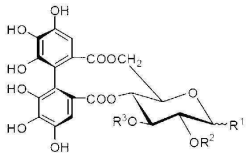
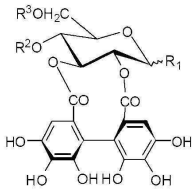
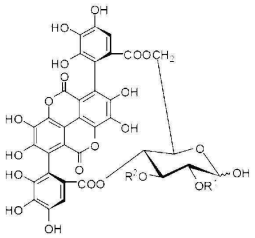
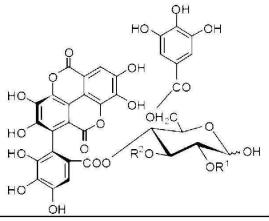
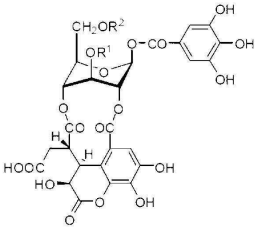
[1026] 일 구현예에서, 엘라지탄닌은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 카스탈라긴, 카스탈린, 카수아릭틴, 체불락산, 체불린산, 제민 D, 그란디닌, 페둔쿨라긴, 푸니칼라긴, 푸니칼린, 로부린 A, 스트릭티닌, 텔리마그란딘 I, 텔리마그란딘 II, 테르플라빈 A, 테르플라빈 B, 테르갈라긴, 람베르티아닌 C, 상귀인 H-6, 상귀인 H-10, 및 베스칼라긴.

[1027] *엘라지탄닌*

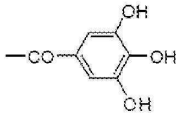
[1028] 지금까지 특성화된 500 개 초과의 가수분해성 탄닌 중에서, 가수분해시 엘라그산을 생산하는 엘라지탄닌은 최대 그룹을 구성하고; 잔여 그룹은 갈로탄닌 (갈로일글루코오스)이다. 엘라지탄닌은 하기를 포함한다: (1) 모노머 엘라지탄닌, (2) 개방-사슬 글루코오스 코어를 갖는 *C*-글리코사이드 엘라지탄닌, (3) *C*-글리코사이드 탄닌과 플라반-3-올과의 농축물 (복합 탄닌), (4) 모노머들 사이의 분자간 C-O 또는 C-C 결합을 통해 생산된 올리고머, 및 (5) 다른 엘라지탄닌. 식물계 도처에 광범위한 축합 탄닌과는 달리, 엘라지탄닌은 쌍떡잎식물 속씨식물에서만 발견되었다. 식물 중에서 엘라지탄닌이 풍부한 과는 *마이르타세애*, *라이트라세애*, *오나그라세애*, *멜라스토마타세애*, 및 *콤브레타세애*이다. 이들 과는 New Engler, Cronquist의 식물 분류 시스템, 및 APGII (속씨식물 계통 발생 그룹)에 다라 도금양목에 속한다.

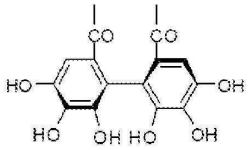
[1029] 엘라지탄닌은 글루코파이라노스 코어 상의 1 이상의 헥사하이드록시디페노일 (HHDP) 단위(들)의 존재를 특징으로 한다. HHDP 그룹은 갈로일글루코오스 중 인접하는 갈로일 그룹 사이의 분자내, 산화적 C-C 결합 형성을 통해 생합성적으로 형성된다. 그 그룹들은 헥사하이드록시디페노산의 디락톤 형태로서 안정한 엘라그산을 자유롭게 하기 위해 효소적으로 또는 산으로 쉽게 가수분해된다. HHDP 그룹에 추가하여, 엘라지탄닌 중 다른 구성요소 아실 단위은 갈로일 그룹 및 HHDP 대사물 예컨대 발로네오일, 데하이드로헥사하이드록시디페노일 (DHHDP), 및 체불로일 그룹을 포함한다. **표 2**를 참조하여, 글루코오스 코어 상의 이들 아실 단위의 수 및 위치의 변화는 다양한 유사체 예컨대 텔리마그란딘 I (**1**), 및 II (**2**), 페둔쿨라긴 (**6**), 카수아릭틴 (**7**), 체불락산 (**14**), 및 체불린산 (**15**)을 제공한다.

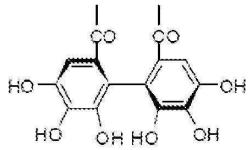
[1032] **표 2.** 대표적인 모노머 엘라지탄닌

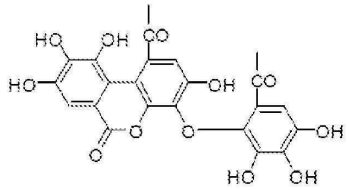
번호	명칭	기호설명	구조
1	텔리마그란딘 I	R^1= OH; R^2= R^3= G	
2	텔리마그란딘 II	R^1= (β)-OG; R^2= R^3= G	
3	스트릭티닌	R^1= (β)-OG; R^2= R^3= H	
4	제닌 D	R^1= OH; R^2= H; R^3= G	
5	4,6-(*S*)-HHDP 글루코스	R^1= OH; R^2= R^3= H	
6	페둔쿨라긴	R^1= OH; R^2= R^3= (*S*)-HHDP	
7	카수아릭틴	R^1= (β)-OG; R^2= R^3= (*S*)-HHDP	
8	2,3-(*S*)-HHDP 글루코스	R^1= OH; R^2= R^3= H	
9	푸니칼라긴	R^1= R^2= (*S*)-HHDP	
10	푸니칼린	R^1= R^2= H	
11	테르갈라긴	R^1= R^2= T	
12	테르플라빈 A	R^1= R^2= (*S*)-HHDP	
13	테르플라빈 B	R^1= R^2= H	
14	체불락산	R^1= R^2= (*R*)-HHDP	
15	체불린산	R^1= R^2= G	

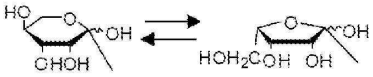
[1033]

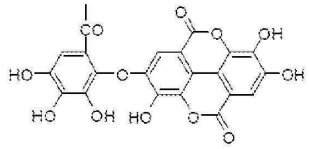
G= 

(*S*)-HHDP= 

(*R*)-HHDP= 

T= 

L= 

Val= 

[1034]

[1035] **표 3**은 모노머 엘라지탄닌 1-15의 천연 공급원의 대표적인 목록을 제공한다.

[1036] **표 3.** 모노머 엘라지탄닌 1-15의 대표적인 천연 공급원

식물 공급원	도금양목에서 발견된 엘라지탄닌 모노머
트라파세애	
트라파 야포니카	1, 4, 6, 7
멜라스토마타세애	6, 7
브레디아 투베르쿨라타	3,7
헤테로센트론 로세움	3, 7
멜라스토마 말라바트리쿰	3, 6, 7
M. 노르말레	3, 6, 7
티보우치나 세미데칸드라	6, 7, 8
마이르타세애	
칼리스테몬 란세올라투스	4, 6, 8
유칼립투스 알바	1, 4, 6, 8
E. 콘시데니아나	1, 3, 4, 6
E. 글로벌러스	1
E. 로스트라타	1
E. 비미날리스	1, 2, 4, 6
마이르투스 콤무니스	1, 2
피멘타 디오이카	2, 3, 5, 6
사이자이지움 아쿠에움	2, 6, 7
S. 아로마티쿰	1, 2, 3, 4, 7
오나그라세애	
에필로비움 안구스티폴리움	1, 3, 4, 6
오에노테라 에리트로세팔라	1, 4
O. 라시니아타	1
O. 테트랍테라	1, 2, 4
콤브레타세애	
콤브레툼 글루티노섬	8, 9, 10
C. 몰레	9, 10

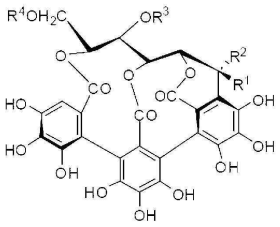
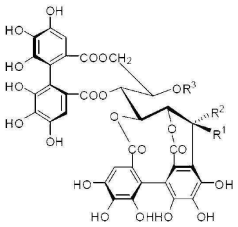
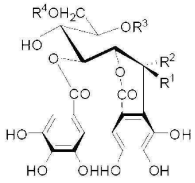
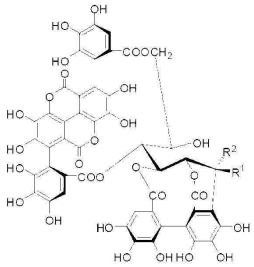
[1037]

식물 공급원	도금양목에서 발견된 엘라지탄닌 모노머
퀴스쿠알리스 인디카	1, 2, 6, 8, 9, 10
테르미날리아 아르보레아	8, 9, 10, 14, 15
T. 아르주나	8, 9, 10
T. 브라차이스멤마	9
T. 칼라만사나이	1, 2, 8, 9, 10
T. 카탑파	1, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15
T. 체불라	9, 10, 12, 13, 14, 15
T. 시트리나	9, 14
T. 마크롭테라	8, 9, 12, 13
T. 마이리오카르파	8, 9
T. 트리플로라	10
푸니카세애	
푸니카 그라나툼	1, 3, 6, 8, 9, 10

[1038]

[1039] *C*-글리코사이드 엘라지탄닌은 *라이트라세애*, *마이르타세애*, *콤브레타세애*, *멜라스토마타세애*, 및 *푸니카세애*, 뿐만 아니라 *파가세애*, *베룰라세애*, *카수아리나세애*, *로사세애*, *테아세애*, 및 *엘래아그나세애*을 포함하는 많은 식물 과에서 발견되었다. 그것들은 2 개의 유형으로 분류된다: *C*-글루코사이드 연결에 참여하는 플라보갈로일 단위, 예컨대 카스탈라긴 (**16**) 및 그의 C-1 에피머, 베스칼라긴 (**18**)를 함유하는 카스탈라긴-형, 및, HHDP 단위, 예컨대 카수아리닌 (**20**) 및 스타추린 (**21**)를 함유하는 카수아리닌-형.

[1041] **표 4.** 대표적인 *C*-글리코사이드 엘라지탄닌[a]

번호	명칭	기호설명	구조
16	카스탈라긴	R^1= H; R^2=OH; R^3= R^4= (*S*)-HHDP	
17	카스탈린	R^1= R^3= R^4= H ; R^2= OH	
18	베스칼라긴	R^1= OH; R^2=H; R^3= R^4= (*S*)-HHDP	
19	그란디닌	R^1= L; R^2= H; R^3= R^4= (*S*)-HHDP	
20	카수아리닌	R^1= H; R^2= OH; R^3= G	
21	스타치우린	R^1= OH; R^2= H; R^3= G	
22	카수아리인	R^1= R^3= H; R^2= OH	
23	5-데스갈로이스타치우린	R^1= OH; R^2= R^3= H	
29	라게르스트로에민	R^1= H; R^2= OH; R^3= Val	
24	푸니카코르테인 A	R^1= R^4= H; R^2= OH; R^3= G	
25	에피-푸니카코르테인 A	R^1= OH; R^2= R^4= H; R^3= G	
26	푸니카코르테인 B	R^1= R^3= H; R^2= OH; R^4= G	
27	푸니카코르테인 C	R^1= H; R^2= OH	
28	푸니카코르테인 D	R^1= OH; R^2= H	

[1042]

[1043] [a] G, (*S*)-HHDP, 및 Val은 표 2에서와 동일한 의미를 갖는다.

[1044] **표 5**는 *C*-글리코사이드 엘라지탄닌 **16**-**28**의 천연 공급원의 대표적인 목록을 제공한다.

[1045] **표 5.** *C*-글리코사이드 엘라지탄닌 16-28의 대표적인 천연 공급원

과	식물 종	*도금양목*에서 발견된 *C*-글리코사이드 엘라지탄닌
콤브레타세애	*아노게이스수스 아쿠미나타*	16, 17, 18, 19
	아노게이스수스 레이오카르푸스	16
	럼니체라 라세모사	16
	테르미날리아 아르주나	16, 20, 22
	테르미날리아 마크롭테라	27
	테르미날리아 아르보레아	28
	틸로아 글라우코카르파	16, 18, 20, 21
라이트라세애	*라제르스트로에미아 플로스-레제네아*	16, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 29
	라제르스트로에미아 스페시오사	16, 18, 19, 29
멜라스토마타세애	*오스벡키아 차이넨시스*	20, 22, 25
	티보우치나 세미데칸드라	16, 18, 20
마이르타세애	*칼리스테몬 란세올라투스*	20
	유칼립투스 알바	21, 22
	유제니아 그란디스	16, 18
	쿤제아 암비구아	20
	멜라류카 스쿠아로사	20, 21
	피멘타 디오이카	16, 18, 20, 22
	시포뉴제나 덴시플로라	16, 20
	사이자이지움 아쿠에움	16, 18, 19
	사이자이지움 아로마티쿰	20, 22
푸니카세애	*푸니카 그라나툼*	20, 22, 25, 26, 27, 28
트라파세애	*트라파 야포니카*	20

[1046]

[1047] 복합 탄닌 (플라보노-엘라지탄닌)은 *C*-글리코사이드 탄닌 (베스칼라긴-형 또는 스타추린-형)과 플라반-3-올 (카테킨 또는 에피카테킨)과의 독특한 C-C 축합 구조를 특징으로 한다. *C*-글리코사이드 탄닌과는 달리, 이들 탄닌은 *콤브레타세애*, *마이르타세애*, *멜라스토마타세애*, *파가세애*, 및 *테아세애* 과에 속하는 오히려 제한된 수의 식물 종에서 발견되었다. **표 6**은 복합 엘라지탄닌의 대표적인 목록을 제공한다.

[1048] **표 6.** 대표적인 복합 엘라지탄닌

[1049] 아큐티시민 A

[1050] 구아야빈 A

[1051] 구아야빈 B

[1052] 구아빈 A

[1053] 구아빈 C

[1054] 구아빈 D

[1055] 말라바트린 A

[1056] 말라바트린 E

[1057] 말라바트린 F

[1058] 몽골리카인 A

[1059] 몽골리카인 B

[1060] 프시디닌 A

[1061] 프시디닌 B

[1062] 프시디닌 C

[1063] 스테노필라닌 A

[1064] 올리고머 엘라지탄닌은 *파가세애*, *로사세애*, *코리아리아세애*, *오나그라세애*, *멜라스토마타세애*, *마이르타세애*, 및 *라이트라세애*를 포함하는 많은 식물 과 중에서 공통이다. 이러한 부류의 탄닌은 구조적 특징을 기반으로 하는 3 개의 아-그룹으로 분할된다: (1) 인접하는 모노머의 HHDP 그룹과 갈로일 그룹 사이의 분자간 C-O 결합에 의해 형성된, 발로네오일 그룹 또는 그것의 동등물을 함유하는 올리고머; (2) 2 C-O 결합에 의해 형성된 매크로사이클릭 올리고머; 및 (3) 하나의 모노머의 C-1과 또 하나의 방향족 고리 사이의 분자간 C-C 결합 형성에 의해 생산된 *C*-글리코사이드 탄닌 올리고머. **표 7**은 올리고머 엘라지탄닌의 대표적인 목록을 제공한다.

[1065] **표 7.** 대표적인 올리고머 엘라지탄닌

[1066] ***콤브레타세애*로부터의 *C*-글리코사이드 엘라지탄닌 이량체**

[1067] 아노제이스시닌

[1068] 아노게이스수신 A

[1069] 아노게이스수신 B

[1070] 카스타몰리닌

[1071] **기타 엘라지탄닌 올리고머**

[1072] 알리에나닌 B

[1073] 벤질 양이온

[1074] 카수아릭틴

[1075] 카수글라우닌 B

[1076] 코와니인

[1077] 큐피인 D1

[1078] 큐피인 D2

[1079] 유제니플로린 D1

[1080] 유제니플로린 D2

[1081] 멜라스쿠아닌 A

[1082] 멜라스쿠아닌 B

[1083] 멜라스쿠아닌 C

[1084] 멜라스쿠아닌 D

[1085] 멜라스토플로린 A

[1086] 멜라스토플로린 B

[1087] 멜라스토플로린 C

[1088] 멜라스토플로린 D

[1089] 노보타닌 B

[1090] 노보타닌 E

[1091] 노보타닌 F

[1092] 노보타닌 K

[1093] 오에노테인 A

[1094] 오에노테인 B

[1095] 오에노테린 T1

[1096] 오에노테린 T2

[1097] 프테로카리야닌 C

[1098] 레기닌 A

[1099] 레기닌 B

[1100] 레기닌 C

[1101] 레기닌 D

[1102] 스타추린

[1103] 우드포르딘 C

[1104] 우드포르딘 D

[1105] **표 8**은 다른 엘라지탄닌의 대표적인 목록을 제공한다.

[1106] **표 8.** 대표적인 다른 엘라지탄닌

[1107] 아칼리피딘 D1

[1108] 아그리모니인

[1109] 아스코르제라니인 (엘라에오카르푸신)

[1110] 카멜리아탄닌 A

[1111] 카멜리아탄닌 B

[1112] 카멜리아탄닌 E

[1113] 카멜리아탄닌 F

[1114] 카멜리인 B

[1115] 코리아리인 A

[1116] 데하이드로제라니인

[1117] 유칼바닌 B

[1118] 유칼바닌 C

[1119] 유포르빈 E

[1120] 유로부스틴 C

[1121] 푸로시닌

[1122] 제닌 A

[1123] 제라니인

[1124] 제라니인산 B

[1125] 제라니인산 C

[1126] 헤테로필리인 E

[1127] 히르텔린 A

[1128] 히르텔린 B

[1129] 히르텔린 C

[1130] 라에비가틴 B

[1131] 라에비가틴 C

[1132] 라에비가틴 E

[1133] 리퀴담빈

[1134] 멜라스토플로린 A

[1135] 필란투스시인 A

[1136] 필란투스시인 B

[1137] 필란투스시인 C

[1138] 포텐틸린

[1139] 푸트란지바인 A

[1140] 레판두시닌산

[1141] 로셰닌 A

[1142] 로셰닌 B

[1143] 루고신 D

[1144] 루고신 E

[1145] 루고신 F

[1146] 루고신 G

[1147] 타마릭시닌 A

[1148] 타마릭시닌 B

[1149] 타마릭시닌 C

[1150] 테르체빈

[1151] 트라파닌 B

[1152] **표 9**는 일부에 대해 공통의 공지된 천연 공급원을 포함하는, 엘라지탄닌의 또 하나의 대표적인 목록을 제공한다.

[1153] **표 9.** 대표적인 엘라지탄닌

명칭	공급원(들)
2-O-갈로일-푸니칼린	
카사우릭틴	류(Rhu) 나무, 스타치루스 식물
카스탈라긴 & 베칼라긴	석류 나무껍질
카스탈린	
카수아릭틴	*T. 야포니카*
카수아리인	바나나 나무 잎
카수아리닌	바나나 나무 잎
카수아리닌	석류
체불락산	*T. 체불라*
체불린산	*T. 체불라*
코릴라긴	석류
코너스시인 A	
코너스시인 C	
코너스시인 E	
에피푸니카코르테인 A	바나나 나무 잎
플로신 B	바나나 나무 잎
제민 D	*T. 야포니카*
그라나틴 A	석류
그라나틴 B	석류
그란디닌	
라제르스트로에민	바나나 나무 잎
람베르티아닌 A	
람베르티아닌 C	산딸기
페둔쿨라긴	포메그란테 나무껍질, 및 과피
푸니카코르테인 A	석류
푸니카코르테인 B	석류
푸니카코르테인 C	석류
푸니카코르테인 D	석류

[1154]

푸니카폴린	석류
푸니칼라긴	석류
푸니칼린	석류
푸니글루코닌	석류
로부린 A	
로부린 B	
로부린 C	
로부린 D	
로부린 E	
루부수아비인 C	차 잎
상귀인 H-4	머스캐딘 포도
상귀인 H-5	머스캐딘 포도
상귀인 H-6	산딸기, 오이풀속
상귀인 H-10	
상귀인 H-11	
스타추린	바나나 나무 잎
스트릭티닌	
텔리마그란딘 I	석류
텔리미그란딘 II	석류
테르체불린	
테르플라빈 A	
테르플라빈 B	
테르갈라긴	*T. 카탑파*
테르미날린/갈라길디락톤	석류

[1155]

[1156] 불행하게도, 대개 엘라지탄닌은 인간 소화관에 의해 저조하게 흡수된다. 그러나, 엘라지탄닌으로부터 유도된 수많은 대사물은 인간 소화관에 의해 흡수되고, 그 대사물은 공생적 미생물 (즉, 창자 마이크로플로라)에 의해 소환관에서 궁극적으로 형성된 어떤 대사물을 포함한다.

[1157] 엘라지탄닌는 생체내 생리적 조건 하에서 엘라그산을 방출하고, 그 다음 엘라그산은 창자에서 소화관 마이크로플로라에서 점차 대사작용되어 우롤리틴 A (UA), 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 및 우롤리틴 D를 생산한다. 대사물이 일단 흡수되면, 추가로 대사작용되어 우롤리틴 글루쿠로나이드 및/또는 설페이트를 생산하고, 담즙에서 분리된 대사물의 조합을 얻는다.

[1158] 엘라그산은 식물 조직에서 비교적 적은 양으로 보통 발견된다. 엘라그산은, 엘라그산으로 동시에 전환되는 헥사하이드록시디펜산을, 분쇄될 때, 형성하는 엘라지탄닌으로부터 유도되는 것으로 생각된다. 엘라그산의 일부 추가의 공급원은 **표 10**에서 보여진다.

[1159] **표 10.** 엘라그산의 대표적인 공급원

과일	**양**
아카이(Acai)	55.4 ± 1.39 mg/L 신선한 펄프
움부(Umbu)	314 mg/100 g 건조 중량 (상업적)
카무-카무(Camu-Camu)	490 mg/100 g 건조 중량
카가이타(Cagaita)	289 mg/100 g 건조 중량 (상업적)
아랑샤(Araçá)	262 mg/100 g 건조 중량 218 mg/100 g 건조 중량 (상업적)
캄부치(Cambuci)	240 mg/100 g 건조 중량 512 mg/100 g 건조 중량 (상업적)
머스캐딘 포도	219 mg/100 g 건조 중량

[1160]

[1161] 석류(푸니카 그라나툼) 과일은 민간 요법에서 수세기 동안 사용되어 온 고대 약용 식품이다. 이들은 주스로서 신선한 그리고 주스로서 소비되며, 이는 엘라지탄닌 및 엘라그산의 탁월한 공급원이다. 석류 과일 겉껍질 및 주스 내의 엘라지탄닌은 푸니칼린, 푸니칼라긴, 코릴라긴, 카수아리닌, 테르미날린/갈라길디락톤, 페둔쿨라긴, 텔리마그란딘, 그라나틴 A, 및 그라나틴 B를 포함한다. 석류 식물의 다른 부분은 푸니카폴린, 푸니카코르테인 A, 푸니카코르테인 B, 푸니카코르테인 C, 푸니카코르테인 D, 및 푸니글루코닌을 포함하는, 부가적인 엘라지탄닌을 함유한다. 상업적 주스는 푸니칼라긴 이성질체(1500-1900 mg/L)를 포함하는 갈라길-유형 엘라지탄닌, 규정되지 않은 가수분해형 탄닌(400-500 mg/L), 및 엘라그산 및 그의 배당체(120-260 mg/L)를 포함한다(Gil 등(2000) *J. Agric. Food Chem.* 48:4581-4589). 갈라그산 및 엘라그산이 글루코오스 분자에 연결된 엘라지탄닌인 푸니칼라긴은, 석류 껍질에 풍부하다. 푸니칼라긴 이성질체 및 엘라그산 유도체는 가종피(aril juice) 주스 내에 존재하지 않지만, 상업적 주스 가공 동안 이들은 가종피 주위의 겉껍질 및 막으로부터 추출되어 다량으로 주스 내로 방출된다.

[1162] 우롤리틴은 엘라그산, 푸니칼라긴(PA), 푸니칼린(PB), 텔리마그란딘(TL), 및 다른 엘라지탄닌의 대사물이다. 엘라그산(EA)은 석류 주스에 풍부하다(Gil 등(2000) *J. Agric. Food Chem.* 48:4581-4589). 엘라지탄닌 텔리마그란딘(TL)은 이전에 석류 및 다른 식물들로부터 분리되었다. UA, PA, PB, EA, 및 TL에 대한 구조식이 **도 2**에 제시되어 있다.

[1163] 상기에서 언급된 바와 같이, 엘라지탄닌은 일반적으로 소화관에서 흡수되지 않는다. 오히려, 이들은 소화관에서 EA를 방출하며, 이는 위 및 소장에서 단지 저조하게 흡수된다. EA는 창자 내강에서 확인되지 않은 박테리아에 의해 주로 대사되어 우롤리틴을 생산한다. 미생물 대사는 소장에서 시작하고, 생산된 1차 대사물은 4가지 페놀성 하이드록실(우롤리틴 D, 4개의 하이드록실 그룹)을 보유하며, 이들은 장관을 따라 추가 대사되어 하이드록실 단위를 제거하여 결장의 원위부에서 우롤리틴 C(3개의 하이드록실), 우롤리틴 A(2개의 하이드록실) 및 B(1개의 하이드록실)를 야기한다(**도 3**). 상기 흡수된 대사물은 글루쿠론산(1 또는 2 단위), 및/또는 메틸 에테르(오르토-디하이드록실 그룹이 존재할 때)와 접합된다. 우롤리틴 A 및 B 접합체들은, 일부 트리하이드록시 유도체(하이드록실-UA) 또는 EA-디메틸 에테르 글루쿠로나이드가 또한 더 작은 양으로 검출되어 왔음에도 불구하고, 혈장 및 소변에서 검출되는 주요 대사물이다. 테트라하이드록시-우롤리틴, 트리하이드록시-우롤리틴, 및 EA 유도체는 일반적으로 말초 혈장에서 검출되지 않지만, 이들은 소장에서 흡수되어 간으로 수송되며 여기서 추가 대사되고 담즙과 함께 소장로 배설되어, 혈장 및 소변에서 우롤리틴의 상대적으로 긴 수명을 책임지는 장간 순환을 확립한다.

[1164] 천연 식품 공급원 외에도, 지난 20년간 탄닌, 특히 엘라지탄닌의 생합성, 단리, 및 생물학적 활성이 많은 신문들에 등장하였다. 천연 공급원으로부터의 단리에 의한 순수한 엘라지탄닌에의 접근은 번거로우며 단지 상대적으로 적은 양의 순수한 천연 생성물만을 생성할 수 있다. 예를 들면, 문헌[Okuda 등, (1982) *Chem Pharm Bull.* 30:4230-4233; Okuda 등 (1982) *Chem Pharm Bull.* 30:234-4236]을 참조한다. 따라서 많은 엘라지탄닌의 총 합성 방법이 공지되어 있다는 점에 주목할만 하다. 예를 들면, 문헌[Khanbabaee, K., Strategies for the synthesis of ellagitannins, *In*: Chemistry and Biology of Ellagitannins, Ed. S. Quideau, World Scientific Publishing, Singapore, 2009, pp. 152-202] 및 그 안에 인용된 문헌을 참조한다.

[1165] *우롤리틴 및 관련된 화합물을 이용하여, 자가포식을 증가시키고, 장수를 증가시키고, 질환 및 장애를 치료하거나 예방하는 방법*

[1166] 어떤 구현예에서, 본 발명은 우롤리틴 및 그의 전구체를 이용하여, 생체내 및 시험관내 모두에서 자가포식을 증가시키거나 향상시키는 방법, 장수를 증가시키는 방법, 및 다양한 질환 및 병태를 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 특정한 구현예에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되거나 예방되는 질환 또는 장애는 감소된 자가포식과 연관되거나, 또는 비제한적으로 본원에서 기재된 임의의 질환 및 병태를 포함하는, 증가된 자가포식으로부터 이익을 얻을 질환 또는 장애이다.

[1167] 본 발명의 일 측면은 감소되거나 줄어든 자가포식과 연관되거나, 이를 특징으로 하거나, 또는 증가된 자가포식으로부터 이익을 얻을 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법이다. 상기 방법은 치료적 유효량의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정한 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 우롤리틴 또는 그의 전구체는 본 발명의 임의의 측면을 실시하는데 사용될 수 있다.

[1168] 본원에 사용된 바와 같이, 문맥이 달리 명확하게 하지 않는 한, "치료하다," 및 "치료," "치료된," "치료하는 것" 등과 같은 유사한 단어들은 임상 결과를 포함하는, 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법을 가리킨다. 치료는 임의로 질환 또는 병태의 증상의 감소 또는 개선, 또는 질환 또는 병태의 진행의 지연을 포함

할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 질환 또는 병태의 지속시간을 감소시킴으로써 달성된다. 본원에 기재된 화합물의 투여는, 일부 구현예에서, 상기 증상 중 하나 이상을 치료할 수 있다.

[1169] 본원에서 사용된 바와 같이, 문맥이 달리 명확하게 하지 않는 한, "예방하다," 및 "예방," "예방된," "예방하는 것" 등과 같은 유사한 단어들은 질환 또는 병태의 개시 또는 재발의 가능성을 예방하거나, 억제하거나, 감소시키기 위한 접근법을 가리킨다. 그것은 또한 질환 또는 병태의 증상의 발생 또는 재발 가능성을 예방하거나, 억제하거나, 감소시키는 것, 또는 임의로 질환 또는 병태의 개시 또는 재발을 지연시키거나 질환 또는 병태의 증상의 발생 또는 재발을 지연시키기 위한 접근법을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "예방하다" 및 유사한 단어들은 또한 상기 질환 또는 병태의 개시 또는 재발에 앞서 질환 또는 병태의 세기, 효과, 증상 또는 부하를 감소시키는 것을 포함한다.

[1170] 본 발명의 일 측면은 세포를 유효량의 우롤리틴 또는 그의 전구체와 접촉시켜 세포에서 자가포식을 증가시키는 단계를 포함하는, 세포에서 자가포식을 증가시키는 방법이다. 특정한 구현예에서, 상기 세포는 대상, 예를 들면, 포유동물 내에 존재한다. 또한, 본 발명은 대상에게 유효량의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 제공하여 세포에서 자가포식을 증가시키는 단계를 포함하는, 세포에서 자가포식을 증가시키는 방법을 포함하고, 여기서 상기 세포는 대상, 예를 들면, 포유동물 내에 존재한다.

[1171] 본 발명의 일 측면은 세포를 유효량의 우롤리틴, 또는 그의 전구체와 접촉시켜 세포에서 자가포식을 증가시키는 단계를 포함하는, 세포에서 자가포식을 증가시키는 방법이다.

[1172] 특정한 구현예에서, 우롤리틴은 본원에 기재된 식 II 또는 식 III의 특정 화합물 중 어느 하나를 포함하는, 식 I, 식 II, 또는 식 III에 제시된 구조를 갖는 화합물이다. 본원에 사용된 바와 같이 "유효량"은 명시되거나 원하는 생물학적 효과를 달성하거나 실현하는데 충분한 양을 지칭한다. 예를 들면, 세포에서 자가포식을 증가시키기 위한 우롤리틴의 유효량은 세포에서 자가포식을 증가시키는데 충분한 우롤리틴의 양이다.

[1173] 세포에서 자가포식의 증가는 자가포식을 측정하는 임의의 적합한 분석을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들면, 자가포식 형성은 형광 염료 모노단실카다베린(MDC)(Sigma-Aldrich, 30432)을 이용하여 결정될 수 있다. 이 염료는 자가포식 액포를 선택적으로 라벨링한다(Biederbick A 등 (1995) *Eur. J. Cell. Biol.* 66:3-14). 자가포식은 또한 예를 들면, 웨스턴 블랏 분석을 이용하여, LC3-II 대 LC3-I와 같은, 자가포식에 관여하는 단백질들의 비율 변화를 조사함으로써 결정될 수 있다. 그러한 방법으로, 기준선의 처리되지 않은 세포 LC3-II/LC3-I 비를 초과하는 처리된 세포에서의 LC3-II/LC3-I 비의 증가가 자가포식 증가로서 간주될 것이다. p62와 같은 다른 단백질 수준의 조사는 또한 확인에 도움을 줄 수 있다. 세포에서 자가포식의 퍼센트(%) 증가를 계산하기 위해, 기준선에서의 LC3-II/LC3-I의 비(B-비) 및 처리 동안 LC3-II/LC3-I 비(T-비)가 이용될 수 있다. 상기 퍼센트(%) 증가는, 예를 들면, 식 100x[((T-비)-(B-비))/(B-비)]에 의해, 수학적으로 결정될 수 있다.

[1174] 만약 그것이 미처리 또는 위약 대조군 세포에 있거나 존재할 자가포식보다 어느 정도 더 큰 경우, 자가포식은 세포에서 증가된 것이라고 한다. 일 구현예에서, 만약 그것이 미처리 또는 위약 대조군 세포에 있거나 존재할 자가포식보다 통계학적으로 유의한 양 또는 정도로 더 큰 경우, 자가포식은 세포에서 증가된 것이라고 한다. 어떤 구현예에서, 상기 자가포식의 증가는, 미처리된 세포 또는 위약으로 처리된 세포 내에 존재하는 자가포식의 수준과 비교하여, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 150%, 적어도 200%, 적어도 300%, 적어도 400%, 적어도 500%, 적어도 600%, 적어도 700%, 적어도 800%, 적어도 900%, 적어도 1,000% 또는 1,000% 초과의 증가이다.

[1175] 어떤 구현예에서, 상기 자가포식의 증가는 미처리된 세포 또는 위약으로 처리된 세포 내에 존재하는 자가포식의 수준과 비교하여, 5-500%, 10-500%, 15-500%, 20-500%, 25-500%, 30-500%, 40-500%, 50-500%, 60-500%, 적어도 70-500%, 80-500%, 90-500%, 100-500%, 150-500%, 200-500%, 300-500%, 또는 400-500%, 5-1,000%, 10-500%, 15-1,000%, 20-1,000%, 25-1,000%, 30-1,000%, 40-1,000%, 50-1,000%, 60-1,000%, 적어도 70-1,000%, 80-1,000%, 90-1,000%, 100-1,000%, 150-1,000%, 200-1,000%, 300-1,000%, 400-1,000%, 500-1,000%, 600-1,000%, 700-1,000%, 800-1,000% 또는 900-1,000%의 증가이다.

[1176] 일 구현예에서, 자가포식은 미토파지이다.

[1177] 일 구현예에서, 우롤리틴은 단리된 우롤리틴이다.

[1178] 일 구현예에서, 우롤리틴은 정제된 우롤리틴이다.

[1179] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1180] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A이다.

[1181] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 B이다.

[1182] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 C이다.

[1183] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 D이다.

[1184] 어떤 구현예에서, 우롤리틴은 본원에 기재된 이들 식의 특정 화합물 중 어느 하나를 포함하는 **식 I**, **식 II**, 또는 **식 III**의 화합물이다.

[1185] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 단리된 우롤리틴 전구체이다.

[1186] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 정제된 우롤리틴 전구체이다.

[1187] 어떤 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 본원에 기재된 이들 식의 특정 화합물 중 어느 하나를 포함하는 **식 IV**, **식 V**, 또는 **식 VI**의 화합물이다.

[1188] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산, 엘라지탄닌, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1189] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산이다.

[1190] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라지탄닌이다.

[1191] 일 구현예에서, 엘라지탄닌은 카스탈라긴, 카스탈린, 카수아릭틴, 체불라그산, 체불린산, 제민 D, 그란디닌, 페둔쿨라긴, 푸니칼라긴, 푸니칼린, 로부린 A, 스트릭티닌, 텔리마그란딘 I, 텔리마그란딘 II, 테르플라빈 A, 테르플라빈 B, 테르갈라긴, 람베르티아닌 C, 상귀인 H-6, 상귀인 H-10, 및 베스칼라긴으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1192] 일 구현예에서, 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 분화된 세포, 혈액 세포, 조혈 세포, 상피 세포, 외분비 세포, 내분비 세포, 결합 조직 세포, 지방 질 세포, 골 세포, 평활근 세포, 횡문근 세포, 신경 세포, 감각 세포, 심장 세포, 간 세포, 위 세포, 창자 세포, 폐 세포, 신장 세포, 및 생식세포. 일 구현예에서, 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 내피 세포, 중추 및 말초 신경계의 세포(뉴런(모든 유형) 및 교질 세포(소교세포, 성상교세포 및 희소돌기교세포, 슈반 세포), 케라틴생성세포(피부 세포), 망막 세포, 면역 세포, 또한 유모 세포 및 소포 줄기세포, 및 암 줄기세포. 어떤 구현예에서, 세포는 배아 줄기 세포이다. 어떤 구현예에서, 세포는 유도된 만능 줄기 세포이다. 어떤 구현예에서, 세포는 성체 줄기 세포이다. 어떤 구현예에서, 세포는 조혈 줄기세포이다. 어떤 구현예에서 세포는 암 세포이다. 어떤 구현예에서, 세포는 이식을 위해 수확되거나 생체외에서 유지된 장기 또는 장기의 블록과 같은, 단리된 장기 또는 장기의 블록 내에 존재한다. 어떤 구현예에서, 세포는 조직 또는 조직 절편 내에 존재한다. 다양한 구현예에서, 세포는 생체내, 생체외, 또는 시험관내에서 우롤리틴 또는 그의 전구체와 접촉된다.

[1193] 본 발명의 일 측면은 유효량의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 이를 필요로 하는 동물에게 투여하여 동물에서 자가포식을 증가시킴으로써 동물의 장수를 증가시키는 단계를 포함하는, 동물에서 장수를 증가시키는 방법이다.

[1194] 동물의 장수와 관련하여 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "장수"는 개체 유기체의 수명을 지칭한다. 장수는 개체 유기체에서 측정될 수 있음에도 불구하고, 개체 유기체 집단의 평균 또는 중앙 장수를 측정하고 비교하는 것일 일반적이다. 예를 들면, 장수는 실험 처리 그룹 및 적합하게 선택된 미처리된 또는 위약 대조군 그룹에서 측정되고 평균 생존으로서 비교될 수 있다. 장수는 또한 자가포식을 필요로 하는 건강 상태로 영향을 받은 개체의 집단에서 고려될 수 있다. 그러한 개체의 치료는 그의 미처리된 대응물과 비교하여 그의 장수를 증가시킬 것이다. 일 구현예에서, 장수는 실제의 장수이다. 일 구현예에서, 장수는 계리적 장수이다.

[1195] 시험관내 진핵 세포의 장수와 관련하여 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "장수"는 개체 세포의 수명을 지칭한다. 장수는 개체 세포에 대해 측정될 수 있음에도 불구하고, 개체 세포의 집단의 평균 또는 중앙 장수를 측정하고 비교하는 것이 일반적이다. 예를 들면, 장수는 실험 처리 그룹 및 적합하게 선택된 미처리된 또는 위약 대조군 그룹에서 측정되고 평균 생존 측면에서 비교될 수 있다. 용어 "장수"는 또한 어떤 대사성 스트레스에 놓여진 세포의 수명을 지칭한다. 일 구현예에서, 대사성 스트레스는 영양소 결핍, 성장 인자 고갈, 또는 저산소증으로

기인한다. 예를 들면, 대상에게 투여에 의해 직접적으로 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 우롤리틴 또는 전구체에 의해 대사적으로 스트레스 받은 세포의 치료는, 이들 대사적으로 스트레스 받은 세포의 장수 증가를 야기할 것이고, 생체외 및 생체내 치료의 경우, 이들 대사적으로 스트레스 받은 세포의 증가된 장수는 이들이 포함하는 기능을 개선할 것이다.

[1196] 일 구현예에서, 장수는 그것이 미처리된 대조군보다 적어도 5 퍼센트 더 길 때 증가된 것이라고 한다. 다양한 구체적인 구현예에서, 장수는 그것이 미처리된 대조군보다 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50 퍼센트 더 길 때 증가된 것이라고 한다. 어떤 구현예에서, 장수는 미처리된 대조군과 비교하여 적어도 10 퍼센트까지 증가된다. 어떤 구현예에서, 장수는 미처리된 대조군과 비교하여 적어도 20 퍼센트까지 증가된다. 어떤 구현예에서, 장수는 미처리된 대조군과 비교하여 적어도 30 퍼센트까지 증가된다. 어떤 구현예에서, 장수는 미처리된 대조군과 비교하여 적어도 40 퍼센트까지 증가된다. 어떤 구현예에서, 장수는 미처리된 대조군과 비교하여 적어도 50 퍼센트까지 증가된다.

[1197] 일 구현예에서, 장수는 그것이 위약 대조군보다 적어도 5 퍼센트 더 길 때 증가된 것이라고 한다. 다양한 구체적인 구현예에서, 장수는 그것이 위약 대조군보다 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50 퍼센트 더 길 때 증가된 것이라고 ㅎ하한다. 어떤 구현예에서, 장수는 위약 대조군과 비교하여 적어도 10 퍼센트까지 증가된다. 어떤 구현예에서, 장수는 위약 대조군과 비교하여 적어도 20 퍼센트까지 증가된다. 어떤 구현예에서, 장수는 위약 대조군과 비교하여 적어도 30 퍼센트까지 증가된다. 어떤 구현예에서, 장수는 위약 대조군과 비교하여 적어도 40 퍼센트까지 증가된다. 어떤 구현예에서, 장수는 위약 대조군과 비교하여 적어도 50 퍼센트까지 증가된다.

[1198] 일 구현예에서, 장수는 그것이 미처리된 대조군과 비교하여, 통계적 유의차에 의해, 더 길 때 증가된 것이라 한다. 일 구현예에서, 통계적 유의차는 $p \leq 0.05$이다. 일 구현예에서, 통계적 유의차는 $p \leq 0.01$이다. 일 구현예에서, 통계적 유의차는 $p \leq 0.005$이다. 일 구현예에서, 통계적 유의차는 $p \leq 0.001$이다.

[1199] 일 구현예에서, 장수는 위약 대조군과 비교하여, 통계적 유의차에 의해, 더 길 때 증가된 것이라고 한다. 일 구현예에서, 통계적 유의차는 $p \leq 0.05$이다. 일 구현예에서, 통계적 유의차는 $p \leq 0.01$이다. 일 구현예에서, 통계적 유의차는 $p \leq 0.005$이다. 일 구현예에서, 통계적 유의차는 $p \leq 0.001$이다.

[1200] 동물은 동물계(*Animalia*)에 속하는 임의의 다세포 진핵생물이다. 일 구현예에서 동물은 무척추동물, 예를 들면 선충(예를 들면, C. 엘레간스) 또는 초파리(예를 들면, D. 멜라노가스테르)이다. 일 구현예에서, 동물은 척추동물, 예를 들면 어류 또는 포유동물이다. 일 구현예에서, 동물은 포유동물이다. 일 구현예에서, 동물은 영장류이다. 일 구현예에서, 동물은 인간이다. 어떤 구현예에서, 동물은 개 또는 고양이와 같은 애완동물이다. 어떤 구현예에서, 동물은 말, 소, 또는 양과 같은 가축이다.

[1201] 일 구현예에서, 우롤리틴은 단리된 우롤리틴이다.

[1202] 일 구현예에서, 우롤리틴은 정제된 우롤리틴이다.

[1203] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1204] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A이다.

[1205] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 B이다.

[1206] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 C이다.

[1207] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 D이다.

[1208] 어떤 구현예에서, 우롤리틴은 본원에 기재된 이들 식의 구체적인 화합물 중 어느 하나를 포함하는 **식 I**, **식 II**, 또는 **식 III**의 화합물이다.

[1209] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 단리된 우롤리틴 전구체이다.

[1210] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 정제된 우롤리틴 전구체이다.

[1211] 어떤 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 본원에서 기재된 이들 식의 구체적인 화합물 중 어느 하나를 포함하는 **식**

IV, 식 V, 또는 식 VI의 화합물이다.

[1212] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산, 엘라지탄닌, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1213] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산이다.

[1214] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라지탄닌이다.

[1215] 일 구현예에서, 엘라지탄닌은 카스탈라긴, 카스탈린, 카수아릭틴, 체불라그산, 체불린산, 제민 D, 그란디닌, 페둔쿨라긴, 푸니칼라긴, 푸니칼린, 로부린 A, 스트릭티닌, 텔리마그란딘 I, 텔리마그란딘 II, 테르플라빈 A, 테르플라빈 B, 테르갈라긴, 람베르티아닌 C, 상귀인 H-6, 상귀인 H-10, 및 베스칼라긴으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1216] 본 발명의 일 측면은 시험관내에서 진핵 세포의 장수를 증가시키는 방법이며, 상기 방법은 시험관 내에서 진핵 세포를 유효량의 우롤리틴과 접촉시켜 세포에서 자가포식을 증가시킴으로써 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 증가시키는 단계를 포함한다.

[1217] 본 발명에 따라, 우롤리틴은 배양 중인 세포 및 조직의 성장 및 보존을 촉진하는데 도움을 주는 세포 배양 시약으로서 사용될 수 있다. 우롤리틴은 일차 세포 및 조직을 연장된 기간 동안 유지시키는 잠재성이 있는 것으로 여겨지며, 이는 이들이 (i) 세포주, 임의의 기원의(즉, 인간 또는 동물로부터 최근에 분리된) 일차 세포의 연구 실험실에서의 일상적인 세포 배양; 및 (ii) 배양에서 유지되는 조직 또는 장기를 포함하는, 광범위한 시험관내 적용을 위해 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 배양에서 유지되는 세포 및 조직의 경우, 이것은 또한 시험관내 진단 적용 뿐만 아니라 냉동 보관될 필요가 있어서 세포 냉동을 위한 특별한 용액의 일부일 수 있는 일차 세포를 이용한 세포 요법 적용을 위한, 조직 확장, 이송 동안 보호(인간 내로의 이식을 위해)와 같은 치료적 적용을 가질 수 있다. 본 발명은 세포 또는 조직을 우롤리틴을 포함하는 배양 배지에서 성장시키거나 배양하는 것을 포함하는, 세포 또는 조직을 배양하거나 보존하는 방법을 포함한다. 다양한 세포 및 조직을 배양하고 성장시키는데 적합한 세포 배양 배지는 당해기술에 공지되어 있고 시판되고 있다.

[1218] 우롤리틴 및 그의 전구체는 또한 세포, 조직, 또는 유기체에서 자가포식 및 개선된 미토콘드리아 기능을 위해 시험할 때 양성 대조군으로서 이용될 수 있다. 예를 들면, 우롤리틴은 개별적으로 사용되거나 미토콘드리아 기능 또는 mTOR 경로와 같은 장수-관련된 경로를 조사하는데 유용한 키트의 일부로서 포함될 수 있다.

[1219] 일 구현예에서, 자가포식은 미토파지이다.

[1220] 일 구현예에서, 우롤리틴은 단리된 우롤리틴이다.

[1221] 일 구현예에서, 우롤리틴은 정제된 우롤리틴이다.

[1222] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1223] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A이다.

[1224] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 B이다.

[1225] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 C이다.

[1226] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 D이다.

[1227] 어떤 구현예에서, 우롤리틴은 본원에서 기재된 이들 식의 구체적인 화합물 중 어느 하나를 포함하는 식 I, 식 II, 또는 식 III의 화합물이다.

[1228] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 단리된 우롤리틴 전구체이다.

[1229] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 정제된 우롤리틴 전구체이다.

[1230] 어떤 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 본원에서 기재된 이들 식의 구체적인 화합물 중 어느 하나를 포함하는 식 IV, 식 V, 또는 식 VI의 화합물이다.

[1231] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산, 엘라지탄닌, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1232] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산이다.

[1233] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라지탄닌이다.

[1234] 일 구현예에서, 엘라지탄닌은 카스탈라긴, 카스탈린, 카수아릭틴, 체불락산, 체불린산, 제민 D, 그란디닌, 페둔쿨라긴, 푸니칼라긴, 푸니칼린, 로부린 A, 스트릭티닌, 텔리마그란딘 I, 텔리마그란딘 II, 테르플라빈 A, 테르플라빈 B, 테르갈라긴, 람베르티아닌 C, 상귀인 H-6, 상귀인 H-10, 및 베스칼라긴으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[1235] 일 구현예에서, 진핵 세포는 일차 배양물 중의 진핵 세포이다.

[1236] 일 구현예에서, 진핵 세포는 세포주의 일부이다.

[1237] 일 구현예에서, 진핵 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 분화된 세포, 혈액 세포, 조혈 세포, 상피 세포, 외분비 세포, 내분비 세포, 결합 조직 세포, 지방질 세포, 골 세포, 평활근 세포, 횡문근 세포, 신경 세포, 감각 세포, 심장 세포, 간 세포, 위 세포, 창자 세포, 폐 세포, 신장 세포, 및 생식세포. 어떤 구현예에서, 세포는 배아 줄기 세포이다. 어떤 구현예에서, 세포는 유도된 만능 줄기 세포이다. 일 구현예에서, 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 내피 세포, 중추 및 말초 신경계의 세포(뉴런(모든 유형) 및 교질 세포(소교세포, 성상교세포 및 희소돌기교세포, 슈반 세포), 케라틴생성세포(피부 세포), 망막 세포, 면역 세포, 또한 유모 세포 및 소포 줄기세포, 및 암 줄기세포. 어떤 구현예에서, 세포는 성체 줄기 세포이다. 어떤 구현예에서, 세포는 조혈 줄기세포이다. 어떤 구현예에서 세포는 암 세포이다.

[1238] 어떤 구현예에서, 세포는 단리된 조직 또는 장기 또는 이의 일부 또는 샘플 내에 존재한다. 어떤 구현예에서, 세포는 이식을 위해 수확되거나 생체외에서 유지된 장기 또는 장기의 블록과 같은 단리된 장기 또는 장기의 블록 내에 존재한다. 어떤 구현예에서, 세포는 조직 또는 조직 절편 내에 존재한다.

[1239] 특정한 구현예에서, 세포는 일차 배양물 내에 존재하는, 즉, "일차 세포"이다. 본원에 사용된 바와 같이, "일차 배양물"은 조직 또는 대상으로부터 직접 배양된 세포를 지칭한다. 일 구현예에서, 일차 배양물은 둘 이상의 유형의 세포를 포함한다. 일 구현예에서, 일차 배양물은 단일 유형의 세포, 예를 들면, 내피 세포를 포함한다. 일차 배양물 내의 세포는 종종 제한된 수의 계대 또는 분열만을 가질 수 있다.

[1240] 특정한 구현예에서, 세포는 세포주 내에 존재한다. 본원에 사용된 바와 같이, "세포주"는 진핵 동물로부터 유래되고 시험관내에 유지된 세포의 확립된, 불멸화된, 그리고 유전적으로 균질한 집단을 지칭한다. 일 구현예에서, 세포주는 포유동물로부터 유래된다. 일 구현예에서, 세포주는 인간으로부터 유래된다. 많은 유형의 세포주는, 예를 들면, 미국 종균 협회((ATCC), Manassas, Virginia)를 포함하는, 많은 상업적 공급업체로부터 이용가능하다.

[1241] 어떤 구현예에서, 본 발명은 세포에서 자가포식을 증가시키는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 세포를 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 효과적인 양의 화합물 접촉시키고, 그렇게 함으로써 상기 세포에서 자가포식을 증가시키는 것을 포함한다.

[1242] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 자가포식은 미토파지이다.

[1243] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 A이다.

[1244] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 B이다.

[1245] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 C이다.

[1246] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 D이다.

[1247] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 엘라그

산이다.

[1248] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 분화된 세포, 혈구, 조혈 세포, 상피 세포, 외분비 세포, 내분비 세포, 결합 조직 세포, 지방질 세포, 골 세포, 평활근 세포, 가로무늬근 세포, 신경 세포, 감각 세포, 심장 세포, 간 세포, 위 세포, 창자 세포, 폐 세포, 신장 세포, 및 생식세포.

[1249] 어떤 구현예에서, 본 발명은 동물에서 장수를 증가시키는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 그것이 필요한 동물에게 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 효과적인 양의 화합물을 투여하고, 그렇게 함으로써 동물의 장수를 증가시키는 것을 포함한다.

[1250] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 A이다.

[1251] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 B이다.

[1252] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 C이다.

[1253] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 D이다.

[1254] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 엘라그산이다.

[1255] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 동물은 포유동물이다.

[1256] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 포유동물은 인간이다.

[1257] 어떤 구현예에서, 본 발명은 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 장수를 증가시키는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 시험관 내에서 진핵 세포를 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 효과적인 양의 화합물과 접촉시키고, 그렇게 함으로써 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 증가시키는 것을 포함한다.

[1258] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 A이다.

[1259] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 B이다.

[1260] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 C이다.

[1261] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 D이다.

[1262] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 엘라그산이다.

[1263] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 일차 배양물 중의 진핵 세포이다.

[1264] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 세포주의 일부이다.

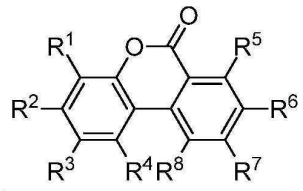
[1265] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 하기

로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포이다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 분화된 세포, 혈구, 조혈 세포, 상피 세포, 외분비 세포, 내분비 세포, 결합 조직 세포, 지방질 세포, 골 세포, 평활근 세포, 가로무늬근 세포, 신경 세포, 감각 세포, 심장 세포, 간 세포, 위 세포, 창자 세포, 폐 세포, 신장 세포, 및 생식세포.

[1266] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포이다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 및 성체 줄기 세포.

[1267] 어떤 구현예에서, 본 발명은 세포에서 자가포식을 증가시키는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 세포를 효과적인 양의 **식 I**의 화합물과 접촉시키고, 그렇게 함으로써 상기 세포에서 자가포식을 증가시키는 것을 포함하고;

[1268] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1269] 

[1270] **식 I**

[1271] 여기서

[1272] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

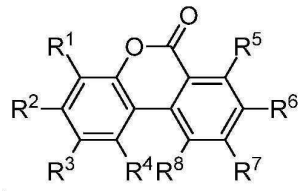
[1273] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1274] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 자가포식은 미토파지이다.

[1275] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 분화된 세포, 혈구, 조혈 세포, 상피 세포, 외분비 세포, 내분비 세포, 결합 조직 세포, 지방질 세포, 골 세포, 평활근 세포, 가로무늬근 세포, 신경 세포, 감각 세포, 심장 세포, 간 세포, 위 세포, 창자 세포, 폐 세포, 신장 세포, 및 생식세포.

[1276] 어떤 구현예에서, 본 발명은 동물에서 장수를 증가시키는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 그것이 필요한 동물에게 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 투여하고, 그렇게 함으로써 동물의 장수를 증가시키는 것을 포함하고,

[1277] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1278] 

[1279] **식 I**

[1280] 여기서

[1281] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1282] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

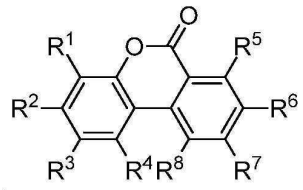
[1283] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 동물은 포유동물

이다.

[1284] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 포유동물은 인간이다.

[1285] 어떤 구현예에서, 본 발명은 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 장수를 증가시키는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 시험관 내에서 진핵 세포를 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 접촉시키고, 그렇게 함으로써 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 증가시키는 것을 포함하고,

[1286] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1287] 

[1288] **식 I**

[1289] 여기서

[1290] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1291] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1292] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 일차 배양물 중의 진핵 세포이다.

[1293] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 세포주의 일부이다.

[1294] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포이다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 분화된 세포, 혈구, 조혈 세포, 상피 세포, 외분비 세포, 내분비 세포, 결합 조직 세포, 지방질 세포, 골 세포, 평활근 세포, 가로무늬근 세포, 신경 세포, 감각 세포, 심장 세포, 간 세포, 위 세포, 창자 세포, 폐 세포, 신장 세포, 및 생식세포.

[1295] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포이다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 및 성체 줄기 세포.

[1296] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1297] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 하나는 OR이다.

[1298] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 2 개는 OR이다.

[1299] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 3 개는 OR이다.

[1300] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 4 개는 OR이다.

[1301] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 5 개는 OR이다.

[1302] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 6 개는 OR이다.

[1303] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 7 개는 OR이다.

[1304] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 OR이다.

[1305] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1는 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1306] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2는 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1307] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3는 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1308] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1309] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1310] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^6는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1311] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^7는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1312] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^8는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1313] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^2은 OR이고; R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1314] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^3은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1315] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^4은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1316] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^5은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1317] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1318] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1319] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1320] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^3은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1321] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^4은 OR이고; R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1322] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^5은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1323] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1324] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1325] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1326] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^4은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1327] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^5은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1328] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1329] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1330] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1331] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^5은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1332] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1333] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1334] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1335] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1336] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1337] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1338] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^6 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1339] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^6 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1340] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^7 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1341] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^3은 OR이고; R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1342] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^4은 OR이고; R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1343] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^5은 OR이고; R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1344] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1345] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1346] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1347] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^4은 OR이고; R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1348] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^5은 OR이고; R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1349] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1350] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1351] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1352] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1353] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1354] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1355] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1356] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1357] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1358] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1359] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1360] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1361] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1362] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^4은 OR이고; R^1, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1363] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1364] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1365] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1366] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1367] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1368] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1369] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1370] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1371] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1372] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1373] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1374] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1375] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1376] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1377] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1378] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1379] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1380] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1381] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1382] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1383] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1384] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1385] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1386] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1387] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1388] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1389] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1390] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1391] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1392] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1393] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[1394] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[1395] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[1396] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 H이다.

[1397] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^4은 OR이고; R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1398] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^5은 OR이고; R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1399] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^6은 OR이고; R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1400] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^7은 OR이고; R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1401] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1402] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1403] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1404] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1405] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1406] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1407] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1408] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1409] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1410] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1411] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1412] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1413] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1414] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1415] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1416] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1417] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1418] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1419] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1420] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1421] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1422] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1423] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1424] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1425] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1426] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1427] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1428] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[1429] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[1430] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[1431] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 H이다.

[1432] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1433] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1434] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1435] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1436] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1437] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1438] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1439] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1440] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1441] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1442] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1443] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1444] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1445] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1446] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1447] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1448] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[1449] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[1450] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[1451] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^5은 H이다.

[1452] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1453] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1454] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1455] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1456] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1457] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1458] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^8은 H이다.

[1459] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^7은 H이다.

[1460] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^6은 H이다.

[1461] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^5은 H이다.

[1462] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^8은 H이다.

[1463] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^7은 H이다.

[1464] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^6은 H이다.

[1465] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^5은 H이다.

[1466] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^4은 H이다.

[1467] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1468] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1469] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1470] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1471] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1472] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1473] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1474] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1475] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1476] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1477] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1478] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1479] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1480] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1481] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1482] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1483] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[1484] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[1485] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[1486] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^5은 H이다.

[1487] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1488] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1489] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1490] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1491] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1492] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1493] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^8은 H이다.

[1494] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^7은 H이다.

[1495] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^6은 H이다.

[1496] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^5은 H이다.

[1497] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^8은 H이다.

[1498] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^7은 H이다.

[1499] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^6은 H이다.

[1500] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^6은 H이다.

[1501] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^4은 H이다.

[1502] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1503] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1504] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1505] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1506] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1507] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1508] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^8은 H이다.

[1509] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^7은 H이다.

[1510] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^6은 H이다.

[1511] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^5은 H이다.

[1512] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^8은 H이다.

[1513] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^7은 H이다.

[1514] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^6은 H이다.

[1515] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^5은 H이다.

[1516] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^4은 H이다.

[1517] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^8은 H이다.

[1518] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^7은 H이다.

[1519] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^6은 H이다.

[1520] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^5은 H이다.

[1521] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^4은 H이다.

[1522] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^3은 H이다.

[1523] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^7 및 R^8은 H이다.

[1524] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^6 및 R^8은 H이다.

[1525] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^6 및 R^7은 H이다.

[1526] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^5 및 R^8은 H이다.

[1527] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^5 및 R^7은 H이다.

[1528] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^5 및 R^6은 H이다.

[1529] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^4 및 R^8은 H이다.

[1530] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^4 및 R^7은 H이다.

[1531] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4 및 R^6은 H이다.

[1532] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4 및 R^5은 H이다.

[1533] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3 및 R^8은 H이다.

[1534] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^7은 H이다.

[1535] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^6은 H이다.

[1536] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^5은 H이다.

[1537] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^4은 H이다.

[1538] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2 및 R^8은 H이다.

[1539] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^7은 H이다.

[1540] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^6은 H이다.

[1541] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^5은 H이다.

[1542] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^4은 H이다.

[1543] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^3은 H이다.

[1544] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, 및 R^8은 H이다.

[1545] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^7은 H이다.

[1546] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^6은 H이다.

[1547] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^5은 H이다.

[1548] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^4은 H이다.

[1549] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^3은 H이다.

[1550] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^2은 H이다.

[1551] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^8은 H이다.

[1552] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^7은 H이다.

[1553] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^6은 H이다.

[1554] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^5은 H이다.

[1555] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4은 H이다.

[1556] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3은 H이다.

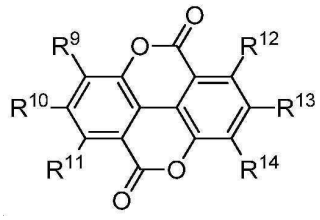
[1557] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2은 H이다.

[1558] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1은 H이다.

[1559] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R은 H이다.

[1560] 어떤 구현예에서, 본 발명은 세포에서 자가포식을 증가시키는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 상기 세포를 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물과 접촉시키고, 그렇게 함으로써 상기 세포에서 자가포식을 증가시키는 것을 포함하고;

[1561] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[1562] 

[1563] **식 IV**

[1564] 여기서

[1565] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

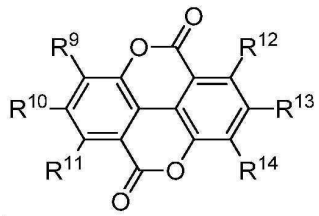
[1566] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1567] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 자가포식은 미토파지이다.

[1568] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 분화된 세포, 혈구, 조혈 세포, 상피 세포, 외분비 세포, 내분비 세포, 결합 조직 세포, 지방질 세포, 골 세포, 평활근 세포, 가로무늬근 세포, 신경 세포, 감각 세포, 심장 세포, 간 세포, 위 세포, 창자 세포, 폐 세포, 신장 세포, 및 생식세포.

[1569] 어떤 구현예에서, 본 발명은 동물에서 장수를 증가시키는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 그것이 필요한 동물에게 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 투여하고, 그렇게 함으로써 동물의 장수를 증가시키는 것을 포함하고,

[1570] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[1571] 

[1572] **식 IV**

[1573] 여기서

[1574] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1575] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또

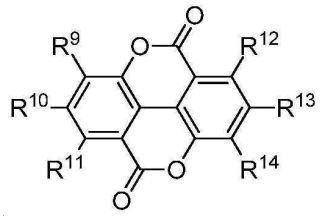
는 비치환된 올리고당이다.

[1576] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 동물은 포유동물이다.

[1577] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 포유동물은 인간이다.

[1578] 어떤 구현예에서, 본 발명은 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 장수를 증가시키는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 시험관 내에서 진핵 세포를 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 접촉시키고, 그렇게 함으로써 시험관 내에서 진핵 세포의 장수를 증가시키는 것을 포함하고,

[1579] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[1580] 

[1581] **식 IV**

[1582] 여기서

[1583] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1584] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1585] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 일차 배양물 중의 진핵 세포이다.

[1586] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 세포주의 일부이다.

[1587] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포이다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 성체 줄기 세포, 분화된 세포, 혈구, 조혈 세포, 상피 세포, 외분비 세포, 내분비 세포, 결합 조직 세포, 지방질 세포, 골 세포, 평활근 세포, 가로무늬근 세포, 신경 세포, 감각 세포, 심장 세포, 간 세포, 위 세포, 창자 세포, 폐 세포, 신장 세포, 및 생식세포.

[1588] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 진핵 세포는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포이다: 배아 줄기 세포, 유도된 만능 줄기 세포, 및 성체 줄기 세포.

[1589] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1590] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 하나는 OR이다.

[1591] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 2 개는 OR이다.

[1592] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 3 개는 OR이다.

[1593] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 4 개는 OR이다.

[1594] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 중 5 개는 OR이다.

[1595] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 OR이다.

[1596] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9는 OR이고; R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1597] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10}는 OR이고; R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1598] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{11}는 OR이고; R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1599] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{10}은 OR이고; R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1600] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{11}은 OR이고; R^{10}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1601] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{12}은 OR이고; R^{10}, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1602] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{13}은 OR이고; R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[1603] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{14}은 OR이고; R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 H이다.

[1604] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10} 및 R^{11}은 OR이고; R^9, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1605] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10} 및 R^{12}은 OR이고; R^9, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1606] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10} 및 R^{13}은 OR이고; R^9, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[1607] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{11} 및 R^{12}은 OR이고; R^9, R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1608] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, 및 R^{11}은 OR이고; R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1609] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1610] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[1611] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 H이다.

[1612] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1613] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{10}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[1614] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{10}, R^{12}, 및 R^{13}은 H이다.

[1615] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{10}, R^{11}, 및 R^{14}은 H이다.

[1616] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{9}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[1617] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{9}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[1618] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{13} 및 R^{14}은 H이다.

[1619] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{12} 및 R^{14}은 H이다.

[1620] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{12} 및 R^{13}은 H이다.

[1621] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{11} 및 R^{14}은 H이다.

[1622] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{11} 및 R^{13}은 H이다.

[1623] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{11} 및 R^{12}은 H이다.

[1624] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{10} 및 R^{14}은 H이다.

[1625] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{10} 및 R^{13}은 H이다.

[1626] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{9} 및 R^{14}은 H이다.

[1627] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{14}은 H이다.

[1628] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{13}은 H이다.

[1629] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{12}은 H이다.

[1630] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R은 H이다.

[1631] 어떤 구현예에서, 본 발명은 대사성 스트레스를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물을, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 대사성 스트레스를 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1632] 어떤 구현예에서, 본 발명은 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1633] 어떤 구현예에서, 본 발명은 심근병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 심근병증을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1634] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근육 기능을 개선하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 근육 기능을 개선하는 것을 포함한다.

[1635] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근육감소증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 근육감소증을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1636] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근육 퇴화 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 근육 퇴화 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1637] 어떤 구현예에서, 본 발명은 뒤센 근육 이영양증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 뒤센 근육 이영양증을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1638] 어떤 구현예에서, 본 발명은 알코올성 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하

는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 알코올성 간 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1639] 어떤 구현예에서, 본 발명은 비알코올성 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 비알코올성 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1640] 어떤 구현예에서, 본 발명은 약물-유도된 간 손상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 약물-유도된 간 손상을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1641] 어떤 구현예에서, 본 발명은 L081-항트립신 결핍을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 L081-항트립신 결핍을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1642] 어떤 구현예에서, 본 발명은 허혈-재관류 손상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 허혈/재관류 손상을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1643] 어떤 구현예에서, 본 발명은 염증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 염증을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1644] 어떤 구현예에서, 본 발명은 염증성 장질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 염증성 장질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1645] 어떤 구현예에서, 본 발명은 크론병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 크론병을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1646] 어떤 구현예에서, 본 발명은 비만을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 비만을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1647] 어떤 구현예에서, 본 발명은 대사성 증후군을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 대사성 증후군을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1648] 어떤 구현예에서, 본 발명은 2형 진성 당뇨병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 2형 진성 당뇨병을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1649] 어떤 구현예에서, 본 발명은 고지혈증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 고지혈증을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1650] 어떤 구현예에서, 본 발명은 골관절염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의

화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 골관절염을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1651] 어떤 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1652] 어떤 구현예에서, 본 발명은 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1653] 어떤 구현예에서, 본 발명은 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 I**의 화합물I, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1654] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근위축 측삭 경화증 (ALS)를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 ALS를 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1655] 어떤 구현예에서, 본 발명은 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 암을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1656] 어떤 구현예에서, 본 발명은 인지 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 인지 장애를 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1657] 어떤 구현예에서, 본 발명은 기분 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 기분 장애를 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1658] 어떤 구현예에서, 본 발명은 스트레스를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 스트레스를 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[1659] 어떤 구현예에서, 본 발명은 노화 동안에 활성을 개선하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 하기: **식 II**의 화합물, **식 III**의 화합물, **식 V**의 화합물, **식 VI**의 화합물, 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 엘라그산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료적으로 효과적인 양의 화합물, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 노화 동안에 활성을 개선하는 것을 포함한다.

[1660] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 본원에서 규정된 바와 같은 **식 II**의 화합물이다.

[1661] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 본원에서 규정된 바와 같은 **식 III**의 화합물이다..

[1662] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 본원에서 규정된 바와 같은 **식 V**의 화합물이다..

[1663] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 본원에서 규정된 바와 같은 **식 VI**의 화합물이다..

[1664] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 A이다.

[1665] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 B이다.

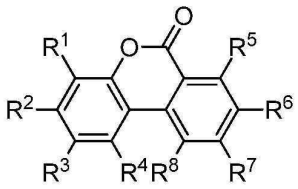
[1666] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 C이다.

[1667] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 우롤리틴 D이다.

[1668] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 화합물은 엘라그산이다.

[1669] 어떤 구현예에서, 본 발명은 대사성 스트레스를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 대사성 스트레스를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1670] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1671] 

[1672] **식 I**

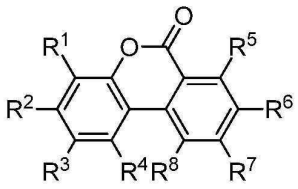
[1673] 여기서

[1674] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1675] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1676] 어떤 구현예에서, 본 발명은 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1677] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1678] 

[1679] **식 I**

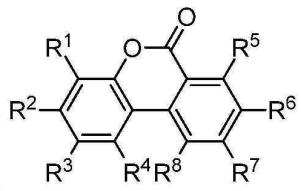
[1680] 여기서

[1681] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1682] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1683] 어떤 구현예에서, 본 발명은 심근병증를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 심근병증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고

[1684] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1685] 

[1686] **식 I**

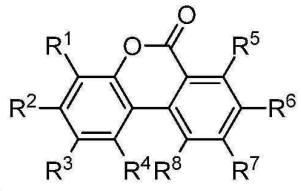
[1687] 여기서

[1688] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1689] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1690] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근육 기능을 개선하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 근육 기능을 개선하는 것을 포함하고

[1691] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1692] 

[1693] **식 I**

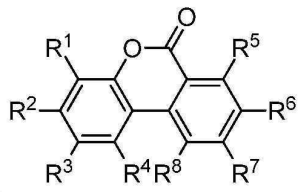
[1694] 여기서

[1695] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1696] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1697] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근육감소증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 근육감소증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1698] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1699] 

[1700] **식 I**

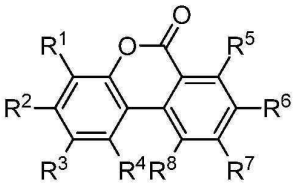
[1701] 여기서

[1702] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1703] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1704] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근육 퇴화 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 근육 퇴화 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1705] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1706] 

[1707] **식 I**

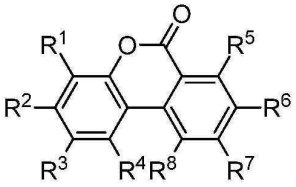
[1708] 여기서

[1709] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1710] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1711] 어떤 구현예에서, 본 발명은 뒤센 근육 이영양증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 뒤센 근육 이영양증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1712] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1713] 

[1714] **식 I**

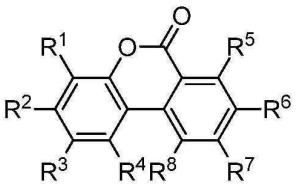
[1715] 여기서

[1716] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1717] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1718] 어떤 구현예에서, 본 발명은 알코올성 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 알코올성 간 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1719] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1720] 

[1721] **식 I**

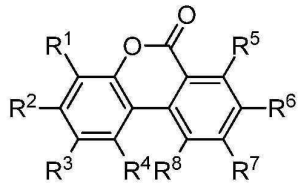
[1722] 여기서

[1723] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1724] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1725] 어떤 구현예에서, 본 발명은 비알코올성 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 비알코올성 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1726] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1727] 

[1728] **식 I**

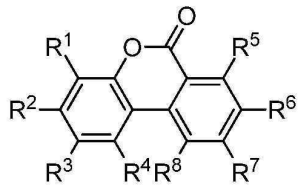
[1729] 여기서

[1730] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1731] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1732] 어떤 구현예에서, 본 발명은 약물-유도된 간 손상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 약물-유도된 간 손상을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1733] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1734] 

[1735] **식 I**

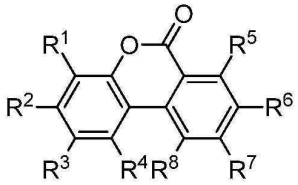
[1736] 여기서

[1737] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1738] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1739] 어떤 구현예에서, 본 발명은 1-항트립신 결핍을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 α1-항트립신 결핍을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1740] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1741] 

[1742] **식 I**

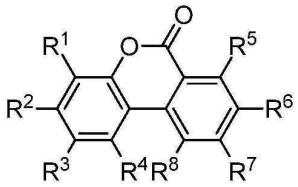
[1743] 여기서

[1744] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1745] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1746] 어떤 구현예에서, 본 발명은 허혈-재관류 손상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 허혈/재관류 손상을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1747] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1748] 

[1749] **식 I**

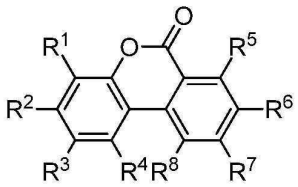
[1750] 여기서

[1751] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1752] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1753] 어떤 구현예에서, 본 발명은 염증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 염증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1754] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1755] 

[1756] **식 I**

[1757] 여기서

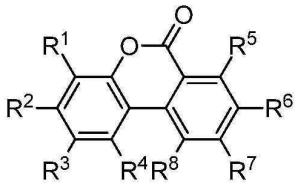
[1758] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1759] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1760] 어떤 구현예에서, 본 발명은 염증성 장질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료적으로

효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 염증성 장질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1761] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1762] 

[1763] **식 I**

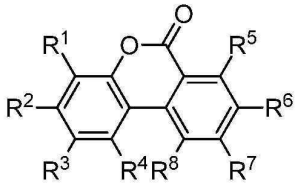
[1764] 여기서

[1765] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1766] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1767] 어떤 구현예에서, 본 발명은 크론병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 크론병을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1768] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1769] 

[1770] **식 I**

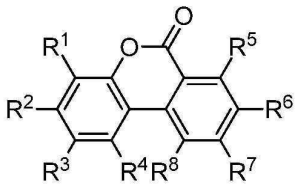
[1771] 여기서

[1772] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1773] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1774] 어떤 구현예에서, 본 발명은 비만을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 비만을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고

[1775] 여기서 상기 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1776] 

[1777] **식 I**

[1778] 여기서

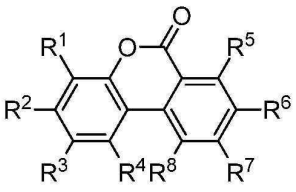
[1779] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1780] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또

는 비치환된 올리고당이다.

[1781] 어떤 구현예에서, 본 발명은 대사성 증후군을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 대사성 증후군을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1782] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1783] 

[1784] **식 I**

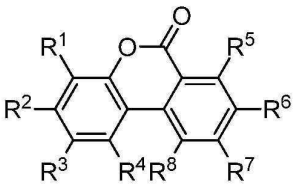
[1785] 여기서

[1786] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1787] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1788] 어떤 구현예에서, 본 발명은 2형 진성 당뇨병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 2형 진성 당뇨병을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1789] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1790] 

[1791] **식 I**

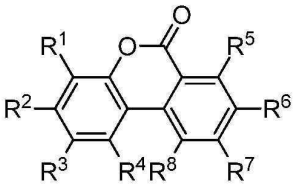
[1792] 여기서

[1793] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1794] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1795] 어떤 구현예에서, 본 발명은 고지혈증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 고지혈증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1796] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1797] 

[1798] **식 I**

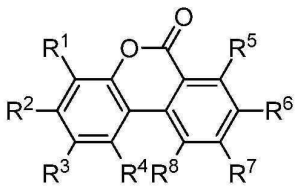
[1799] 여기서

[1800] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1801] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1802] 어떤 구현예에서, 본 발명은 골관절염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 골관절염을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1803] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1804] 

[1805] **식 I**

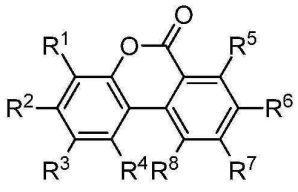
[1806] 여기서

[1807] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1808] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1809] 어떤 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1810] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1811] 

[1812] **식 I**

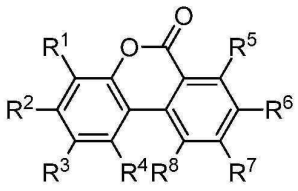
[1813] 여기서

[1814] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1815] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1816] 어떤 구현예에서, 본 발명은 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1817] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1818] 

[1819] **식 I**

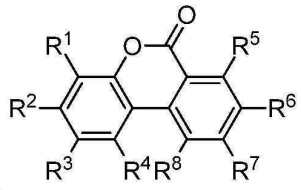
[1820] 여기서

[1821] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1822] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1823] 어떤 구현예에서, 본 발명은 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1824] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1825] 

[1826] **식 I**

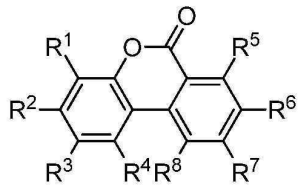
[1827] 여기서

[1828] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1829] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1830] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근위축 측삭 경화증 (ALS)를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 ALS를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1831] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1832] 

[1833] **식 I**

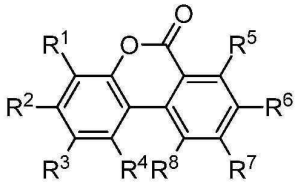
[1834] 여기서

[1835] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1836] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1837] 어떤 구현예에서, 본 발명은 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 암을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1838] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1839] 

[1840] **식 I**

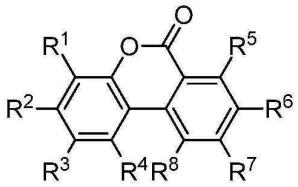
[1841] 여기서

[1842] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1843] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1844] 어떤 구현예에서, 본 발명은 인지 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 인지 장애를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1845] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1846] 

[1847] **식 I**

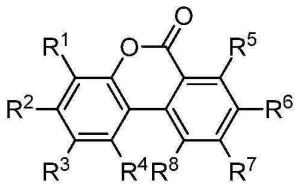
[1848] 여기서

[1849] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1850] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1851] 어떤 구현예에서, 본 발명은 기분 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 기분 장애를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1852] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1853] 

[1854] **식 I**

[1855] 여기서

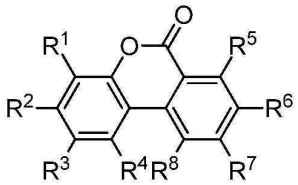
[1856] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1857] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1858] 어떤 구현예에서, 본 발명은 스트레스를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효

과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 스트레스를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[1859] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1860] 

[1861] **식 I**

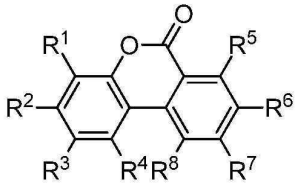
[1862] 여기서

[1863] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1864] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1865] 어떤 구현예에서, 본 발명은 노화 동안의 활성을 개선하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 I**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 노화 동안의 활성을 개선하는 것을 포함하고,

[1866] 여기서 **식 I**의 화합물은 다음과 같다

[1867] 

[1868] **식 I**

[1869] 여기서

[1870] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[1871] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[1872] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1873] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 하나는 OR이다.

[1874] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 2 개는 OR이다.

[1875] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 3 개는 OR이다.

[1876] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 4 개는 OR이다.

[1877] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 5 개는 OR이다.

[1878] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 6 개는 OR이다.

[1879] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8 중 적어도 7 개는 OR이다.

[1880] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8는 OR이다.

[1881] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1는 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1882] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2는 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1883] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3는 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1884] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1885] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1886] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^6는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1887] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^7는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1888] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^8는 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1889] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^2은 OR이고; R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1890] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^3은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1891] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^4은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1892] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^5은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1893] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1894] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1895] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1896] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^3은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1897] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^4은 OR이고; R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1898] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^5은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1899] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1900] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1901] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1902] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^4은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1903] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^5은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1904] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1905] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1906] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1907] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^5은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1908] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1909] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1910] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1911] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1912] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1913] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1914] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^6 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1915] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^6 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1916] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^7 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1917] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^3은 OR이고; R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1918] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^4은 OR이고; R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1919] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^5은 OR이고; R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1920] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1921] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1922] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1923] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^4은 OR이고; R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1924] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^5은 OR이고; R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1925] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1926] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1927] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1928] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1929] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1930] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1931] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1932] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1933] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1934] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1935] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1936] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1937] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1938] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^4은 OR이고; R^1, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1939] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1940] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1941] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1942] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1943] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1944] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1945] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1946] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1947] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1948] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1949] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1950] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1951] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1952] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1953] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1954] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1955] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1956] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1957] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1958] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1959] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1960] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1961] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1962] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1963] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1964] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1965] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1966] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1967] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1968] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1969] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[1970] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[1971] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[1972] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 H이다.

[1973] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^4은 OR이고; R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1974] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^5은 OR이고; R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1975] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^6은 OR이고; R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1976] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^7은 OR이고; R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1977] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1978] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1979] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1980] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1981] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1982] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1983] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1984] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1985] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1986] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1987] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1988] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1989] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1990] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1991] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1992] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1993] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[1994] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[1995] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[1996] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[1997] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[1998] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[1999] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2000] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2001] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[2002] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[2003] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[2004] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[2005] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[2006] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[2007] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 H이다.

[2008] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^1, R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2009] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2010] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2011] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2012] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2013] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2014] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2015] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[2016] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[2017] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2018] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2019] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2020] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2021] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[2022] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[2023] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[2024] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[2025] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[2026] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[2027] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, R^4, 및 R^5은 H이다.

[2028] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^2, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2029] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2030] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2031] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^5, 및 R^8은 H이다.

[2032] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^5, 및 R^7은 H이다.

[2033] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^5, 및 R^6은 H이다.

[2034] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^8은 H이다.

[2035] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^7은 H이다.

[2036] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^6은 H이다.

[2037] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^4, 및 R^5은 H이다.

[2038] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^8은 H이다.

[2039] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^7은 H이다.

[2040] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^6은 H이다.

[2041] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^5은 H이다.

[2042] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^4은 H이다.

[2043] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^5은 OR이고; R^6, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2044] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^6은 OR이고; R^5, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2045] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^7은 OR이고; R^5, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2046] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, 및 R^8은 OR이고; R^5, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2047] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^4, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2048] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^4, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2049] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2050] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^4, R^5, 및 R^8은 H이다.

[2051] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^5, 및 R^7은 H이다.

[2052] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4, R^5, 및 R^6은 H이다.

[2053] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^3, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2054] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2055] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2056] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^5, 및 R^8은 H이다.

[2057] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^5, 및 R^7은 H이다.

[2058] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^5, 및 R^6은 H이다.

[2059] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^8은 H이다.

[2060] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^7은 H이다.

[2061] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^6은 H이다.

[2062] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3, R^4, 및 R^5은 H이다.

[2063] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^2, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2064] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2065] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2066] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^5, 및 R^8은 H이다.

[2067] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^5, 및 R^7은 H이다.

[2068] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^5, 및 R^7은 H이다.

[2069] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^8은 H이다.

[2070] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^7은 H이다.

[2071] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^6은 H이다.

[2072] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^4, 및 R^5은 H이다.

[2073] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^8은 H이다.

[2074] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^7은 H이다.

[2075] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^6은 H이다.

[2076] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^5은 H이다.

[2077] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2, R^3, 및 R^4은 H이다.

[2078] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^1, R^7, 및 R^8은 H이다.

[2079] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^6, 및 R^8은 H이다.

[2080] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^6, 및 R^7은 H이다.

[2081] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^5, 및 R^8은 H이다.

[2082] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^5, 및 R^7은 H이다.

[2083] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^5, 및 R^6은 H이다.

[2084] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^8은 H이다.

[2085] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^7은 H이다.

[2086] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^6은 H이다.

[2087] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^4, 및 R^5은 H이다.

[2088] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^8은 H이다.

[2089] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^7은 H이다.

[2090] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^6은 H이다.

[2091] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^5은 H이다.

[2092] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^3, 및 R^4은 H이다.

[2093] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^8은 H이다.

[2094] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^7은 H이다.

[2095] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^6은 H이다.

[2096] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^5은 H이다.

[2097] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^4은 H이다.

[2098] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1, R^2, 및 R^3은 H이다.

[2099] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6은 OR이고; R^7 및 R^8은 H이다.

[2100] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^7은 OR이고; R^6 및 R^8은 H이다.

[2101] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^8은 OR이고; R^6 및 R^7은 H이다.

[2102] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^5 및 R^8은 H이다.

[2103] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^5 및 R^7은 H이다.

[2104] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^5 및 R^6은 H이다.

[2105] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^4 및 R^8은 H이다.

[2106] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^4 및 R^7은 H이다.

[2107] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4 및 R^6은 H이다.

[2108] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4 및 R^5은 H이다.

[2109] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^3 및 R^8은 H이다.

[2110] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^7은 H이다.

[2111] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^6은 H이다.

[2112] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^5은 H이다.

[2113] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3 및 R^4은 H이다.

[2114] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^2 및 R^8은 H이다.

[2115] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^7은 H이다.

[2116] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^6은 H이다.

[2117] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^5은 H이다.

[2118] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^4은 H이다.

[2119] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2 및 R^3은 H이다.

[2120] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^1, 및 R^8은 H이다.

[2121] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^7은 H이다.

[2122] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^6은 H이다.

[2123] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^5은 H이다.

[2124] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^4은 H이다.

[2125] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^3은 H이다.

[2126] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1 및 R^2은 H이다.

[2127] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^7은 OR이고; R^8은 H이다.

[2128] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, 및 R^8은 OR이고; R^7은 H이다.

[2129] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^6은 H이다.

[2130] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^5은 H이다.

[2131] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^4은 H이다.

[2132] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^3은 H이다.

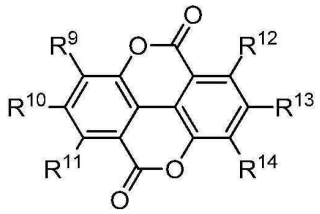
[2133] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^2은 H이다.

[2134] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, 및 R^8은 OR이고; R^1은 H이다.

[2135] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R은 H이다.

[2136] 어떤 구현예에서, 본 발명은 대사성 스트레스를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 대사성 스트레스를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2137] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2138]

[2139] **식 IV**

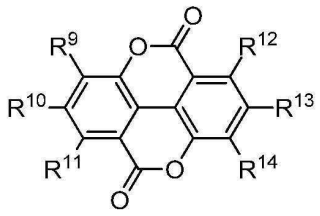
[2140] 여기서

[2141] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2142] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2143] 어떤 구현예에서, 본 발명은 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2144] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2145]

[2146] **식 IV**

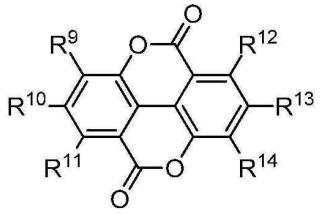
[2147] 여기서

[2148] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2149] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2150] 어떤 구현예에서, 본 발명은 심근병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 심근병증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2151] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2152]

[2153] **식 IV**

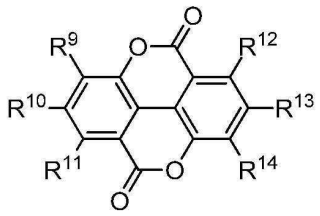
[2154] 여기서

[2155] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2156] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2157] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근육 기능을 개선하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 근육 기능을 개선하는 것을 포함하고,

[2158] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2159]

[2160] **식 IV**

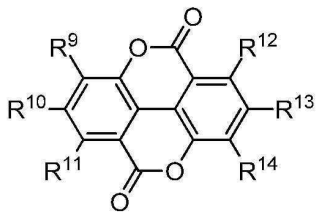
[2161] 여기서

[2162] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2163] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2164] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근육감소증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 근육감소증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2165] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2166]

[2167] **식 IV**

[2168] 여기서

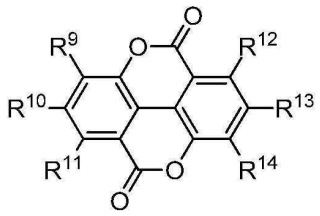
[2169] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2170] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또

는 비치환된 올리고당이다.

[2171] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근육 퇴화 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 근육 퇴화 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2172] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[2173] 

[2174] **식 IV**

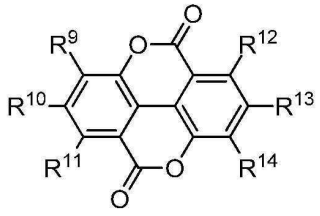
[2175] 여기서

[2176] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2177] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2178] 어떤 구현예에서, 본 발명은 뒤센 근육 이영양증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 뒤센 근육 이영양증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2179] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[2180] 

[2181] **식 IV**

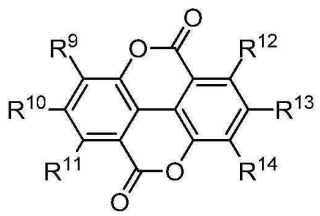
[2182] 여기서

[2183] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2184] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2185] 어떤 구현예에서, 본 발명은 알코올성 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 알코올성 간 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2186] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[2187] 

[2188] **식 IV**

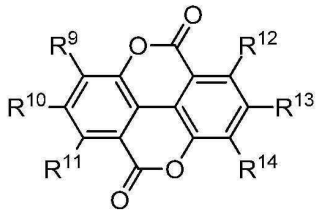
[2189] 여기서

[2190] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2191] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2192] 어떤 구현예에서, 본 발명은 비알코올성 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 비알코올성 지방간 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2193] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[2194] 

[2195] **식 IV**

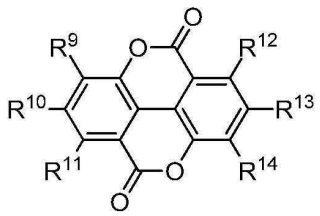
[2196] 여기서

[2197] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2198] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2199] 어떤 구현예에서, 본 발명은 약물-유도된 간 손상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 약물-유도된 간 손상을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2200] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[2201] 

[2202] **식 IV**

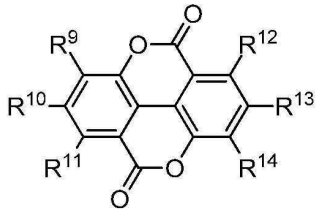
[2203] 여기서

[2204] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2205] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2206] 어떤 구현예에서, 본 발명은 α1-항트립신 결핍을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 α1-항트립신 결핍을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2207] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2208]

[2209] **식 IV**

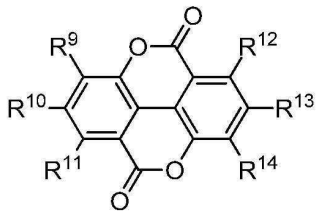
[2210] 여기서

[2211] R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2212] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2213] 어떤 구현예에서, 본 발명은 허혈-재관류 손상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 허혈/재관류 손상을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2214] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2215]

[2216] **식 IV**

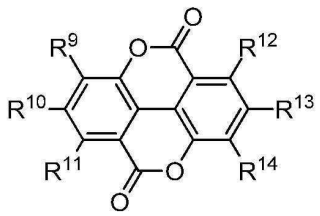
[2217] 여기서

[2218] R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2219] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2220] 어떤 구현예에서, 본 발명은 염증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 염증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2221] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2222]

[2223] **식 IV**

[2224] 여기서

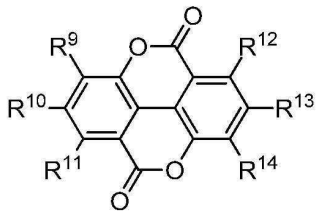
[2225] R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2226] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또

는 비치환된 올리고당이다.

[2227] 어떤 구현예에서, 본 발명은 염증성 장질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 염증성 장질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2228] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2229]

[2230] **식 IV**

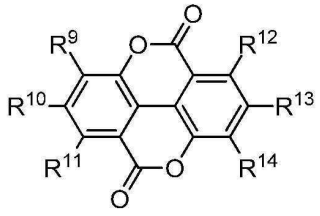
[2231] 여기서

[2232] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2233] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2234] 어떤 구현예에서, 본 발명은 크론병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 크론병을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2235] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2236]

[2237] **식 IV**

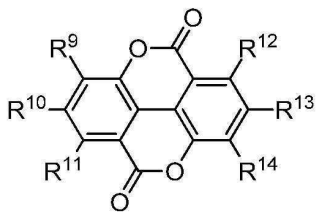
[2238] 여기서

[2239] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2240] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2241] 어떤 구현예에서, 본 발명은 비만을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 비만을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2242] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2243]

[2244] **식 IV**

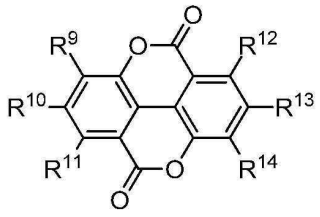
[2245] 여기서

[2246] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2247] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2248] 어떤 구현예에서, 본 발명은 대사성 증후군을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 대사성 증후군을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2249] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[2250] 

[2251] **식 IV**

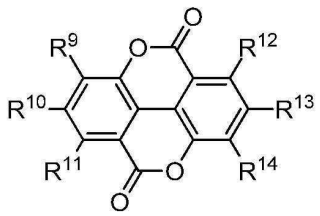
[2252] 여기서

[2253] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2254] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2255] 어떤 구현예에서, 본 발명은 2형 진성 당뇨병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 2형 진성 당뇨병을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2256] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다

[2257] 

[2258] **식 IV**

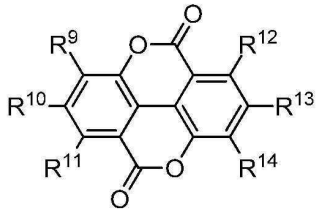
[2259] 여기서

[2260] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2261] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2262] 어떤 구현예에서, 본 발명은 고지혈증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 고지혈증을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2263] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2264]

[2265] **식 IV**

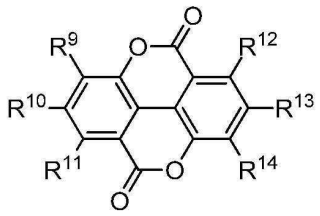
[2266] 여기서

[2267] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2268] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2269] 어떤 구현예에서, 본 발명은 골관절염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 골관절염을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2270] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2271]

[2272] **식 IV**

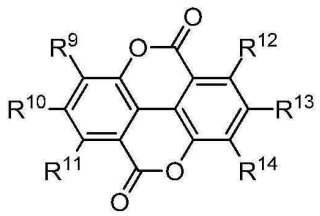
[2273] 여기서

[2274] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2275] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2276] 어떤 구현예에서, 본 발명은 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 신경퇴행성 질환을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2277] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2278]

[2279] **식 IV**

[2280] 여기서

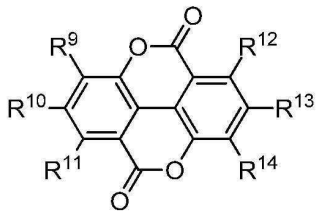
[2281] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2282] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또

는 비치환된 올리고당이다.

[2283] 어떤 구현예에서, 본 발명은 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 알츠하이머병을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2284] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2285]

[2286] **식 IV**

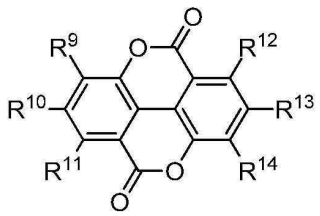
[2287] 여기서

[2288] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2289] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2290] 어떤 구현예에서, 본 발명은 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 파킨슨병을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2291] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2292]

[2293] **식 IV**

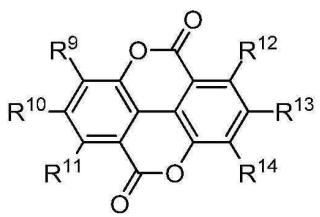
[2294] 여기서

[2295] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2296] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2297] 어떤 구현예에서, 본 발명은 근위축 측삭 경화증 (ALS)를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 ALS를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2298] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2299]

[2300] **식 IV**

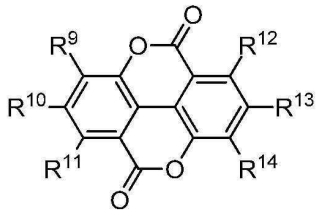
[2301] 여기서

[2302] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2303] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2304] 어떤 구현예에서, 본 발명은 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 암을 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2305] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2306]

[2307] **식 IV**

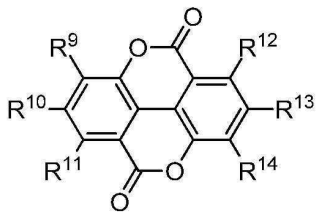
[2308] 여기서

[2309] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2310] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2311] 어떤 구현예에서, 본 발명은 인지 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 인지 장애를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2312] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2313]

[2314] **식 IV**

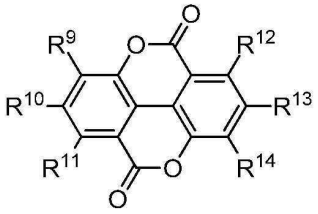
[2315] 여기서

[2316] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2317] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2318] 어떤 구현예에서, 본 발명은 기분 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 기분 장애를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2319] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2320]

[2321] **식 IV**

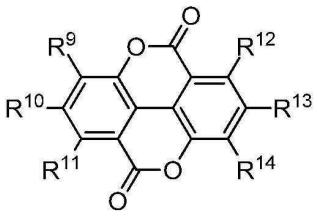
[2322] 여기서

[2323] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2324] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2325] 어떤 구현예에서, 본 발명은 스트레스를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 스트레스를 치료 또는 예방하는 것을 포함하고,

[2326] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2327]

[2328] **식 IV**

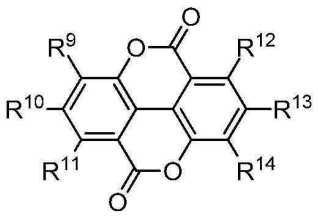
[2329] 여기서

[2330] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2331] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또는 비치환된 올리고당이다.

[2332] 어떤 구현예에서, 본 발명은 노화 동안의 활성을 개선하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은, 치료적으로 효과적인 양의 **식 IV**의 화합물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 노화 동안의 활성을 개선하는 것을 포함하고,

[2333] 여기서 **식 IV**의 화합물은 다음과 같다



[2334]

[2335] **식 IV**

[2336] 여기서

[2337] R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H 및 OR로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[2338] R은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 단당류, 또는 치환된 또

는 비치환된 올리고당이다.

[2339] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 H이다.

[2340] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 하나는 OR이다.

[2341] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 2 개는 OR이다.

[2342] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 3 개는 OR이다.

[2343] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 적어도 4 개는 OR이다.

[2344] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14} 중 5 개는 OR이다.

[2345] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}는 OR이다.

[2346] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9는 OR이고; R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2347] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10}는 OR이고; R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2348] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{11}는 OR이고; R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2349] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{10}은 OR이고; R^{11}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2350] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{11}은 OR이고; R^{10}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2351] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{12}은 OR이고; R^{10}, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2352] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{13}은 OR이고; R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[2353] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^9 및 R^{14}은 OR이고; R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 H이다.

[2354] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10} 및 R^{11}은 OR이고;

R^{9}, R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2355] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10} 및 R^{12}은 OR이고; R^{9}, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2356] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10} 및 R^{13}은 OR이고; R^{9}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[2357] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{11} 및 R^{12}은 OR이고; R^{9}, R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2358] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, 및 R^{11}은 OR이고; R^{12}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2359] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2360] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[2361] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 H이다.

[2362] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2363] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{10}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[2364] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{10}, R^{12}, 및 R^{13}은 H이다.

[2365] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{10}, R^{11}, 및 R^{14}은 H이다.

[2366] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{9}, R^{13}, 및 R^{14}은 H이다.

[2367] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{9}, R^{12}, 및 R^{14}은 H이다.

[2368] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}은 OR이고; R^{13} 및 R^{14}은 H이다.

[2369] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{12} 및 R^{14}은 H이다.

[2370] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, 및 R^{14}은

OR이고; R^{12} 및 R^{13}은 H이다.

[2371] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{11} 및 R^{14}은 H이다.

[2372] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{11} 및 R^{13}은 H이다.

[2373] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{13}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{11} 및 R^{12}은 H이다.

[2374] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{10} 및 R^{14}은 H이다.

[2375] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{10} 및 R^{13}은 H이다.

[2376] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{9} 및 R^{14}은 H이다.

[2377] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}은 OR이고; R^{14}은 H이다.

[2378] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{13}은 H이다.

[2379] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R^{9}, R^{10}, R^{11}, R^{13}, 및 R^{14}은 OR이고; R^{12}은 H이다.

[2380] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 방법 중의 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 R은 H이다.

[2381] *예시적인 조성물*

[2382] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 화합물 중 임의의 하나를 포함하는 조성물에 관한 것이고, 여기서 상기 조성물은 추가로, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[2383] 어떤 구현예에서, 본 발명은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제 1 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다: **식 I**의 화합물, 및 **식 IV**의 화합물; 및 라파마이신, 레스베라트롤, 메트포르민, 및 스페르미딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제 2 화합물.

[2384] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 조성물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 제 1 화합물은 우롤리틴 A이다.

[2385] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 조성물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 제 1 화합물은 우롤리틴 B이다.

[2386] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 조성물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 제 1 화합물은 우롤리틴 C이다.

[2387] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 조성물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 제 1 화합물은 우롤리틴 D이다.

[2388] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 조성물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 제 1 화합물은 엘라그산이다.

[2389] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 조성물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 제 1 화합물은 본원에서 개시된 구체적인 우롤리틴 또는 우롤리틴 전구체 화합물 중 임의의 것이다.

[2390] 어떤 구현예에서, 본 발명은 상기 언급된 조성물 중 임의의 하나에 관한 것이고, 여기서 상기 조성물은 추가로, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[2391] *우롤리틴 및 다른 화합물을 포함하는 조성물*

[2392] 본 발명의 측면은 우롤리틴 또는 그의 전구체, 및 자가포식을 유도하는 1 이상의 추가의 화합물을 포함하는 조성물이다. 어떤 구현예에서, 1 이상의 추가의 화합물은 comprise 우롤리틴 또는 그의 전구체를 포함한다. 어떤 구현예에서, 1 이상의 추가의 화합물은 라파마이신, 레스베라트롤, 메트포르민, 및 스페르미딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 관련된 구현예에서, 1 이상의 추가의 화합물은 우롤리틴 또는 그의 전구체 및 라파마이신, 레스베라트롤, 메트포르민, 및 스페르미딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 둘 모두를 포함한다.

[2393] 일 구현예에서, 우롤리틴은 단리된 우롤리틴이다.

[2394] 일 구현예에서, 우롤리틴은 정제된 우롤리틴이다.

[2395] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A, 우롤리틴 B, 우롤리틴 C, 우롤리틴 D, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[2396] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 A이다.

[2397] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 B이다.

[2398] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 C.

[2399] 일 구현예에서, 우롤리틴은 우롤리틴 D이다.

[2400] 어떤 구현예에서, 우롤리틴은 본원에서 기재된 이들 식의 구체적인 화합물 중 임의의 하나를 포함하는 **식 I**, **식 II**, 또는 **식 III**의 화합물이다.

[2401] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 단리된 우롤리틴 전구체이다.

[2402] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 정제된 우롤리틴 전구체이다.

[2403] 어떤 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 본원에서 기재된 이들 식의 구체적인 화합물 중 임의의 하나를 포함하는 **식 IV**, **식 V**, 또는 **식 VI**의 화합물이다.

[2404] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산, 엘라지탄닌, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[2405] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라그산이다.

[2406] 일 구현예에서, 우롤리틴 전구체는 엘라지탄닌이다.

[2407] 일 구현예에서, 엘라지탄닌은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 카스탈라긴, 카스탈린, 카수아릭틴, 체불락산, 체불린산, 제민 D, 그란디닌, 페둔쿨라긴, 푸니칼라긴, 푸니칼린, 로부린 A, 스트릭티닌, 텔리마그란딘 I, 텔리마그란딘 II, 테르플라빈 A, 테르플라빈 B, 테르갈라긴, 람베르티아닌 C, 상귀인 H-6, 상귀인 H-10, 및 베스칼라긴.

[2408] 어떤 구현예에서, 본 발명은 하기: 식 II의 화합물, 식 III의 화합물, 식 V의 화합물, 및 식 VI의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제 1 화합물; 및 라파마이신, 레스베라트롤, 메트포르민, 및 스페르미딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 제 2 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[2409] 일 구현예에서, 조성물은 추가로, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

[2410] 자가포식은 칼로리 제한 (예를 들면, 기아)에 의해 강하게 유도되고, mTOR 경로에 의해 억제되는 것으로 공지되어 있다. 영양실조 없는 칼로리 제한은, 노화를 지연시키고 곤충, 벌레, 마우스, 랫트, 물고기, 원숭이, 및 심지어 인간을 포함하는 수많은 종에서 수명을 연장시키는 것을 보고되었다. 참고, 예를 들면, Fontana L 등 (2004) *Proc Natl Acad Sci USA* 101:6659-6663; Colman RJ 등 (2009) *Science* 325:201-204. 추가로, 장기간 칼로리 제한은 인간에서 죽상동맥경화증의 위험을 감소시키는데 크게 효과적인 것으로 보고되었다. Fontana L

등 (*상기에*).

[2411] 게다가, mTOR 경로의 억제는 자가포식을 촉진하는 것으로 공지되어 있고, mTOR 경로의 억제제는 자가포식을 활성화하는 것으로 공지되어 있다. mTOR 경로의 억제제는 라파마이신, 메트포르민, 및 레스베라트롤을 포함하는 것으로 공지되어 있다. 자가포식을 자극하는 것으로 공지된 추가 제제는, 상이한 기전(들)을 통해서 일지라도, 하기를 포함한다: 스페르미딘, 클로니딘, 릴메니딘, 타이라민, 모르핀, 바클로펜, 마스토파란, 프로프라놀롤, 부피바카인, N-도데실 라이시나미드, 타목시펜, 인터페론 (IFN)-감마, 트레할로오스 및 빈블라스틴. 이러한 측면의 일 구현예에서, 자가포식 유도 화합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 로페르아미드, 아미오다론, 니굴디핀, 피모자이드, 니카르디핀, 페니트렘 A, 플루스피릴렌, 및 트리플루오에라진 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

[2412] 시롤리무스로도 공지된 라파마이신 ((3*S*,6*R*,7*E*,9*R*,10*R*,12*R*,14*S*,15*E*,17*E*,19*E*,21*S*,23*S*,26*R*,27*R*,34a*S*)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-헥사데카하이드로-9,27-디하이드록시-3-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-하이드록시-3-메톡시사이클로헥실]-1-메틸에틸]-10,21-디메톡시-6,8,12,14,20,26-헥사메틸-23,27-에폭시-3*H*-피리도[2,1-c][1,4]-옥사아자사이클로헨트리아콘틴-1,5,11,28,29(4*H*,6*H*,31*H*)-펜톤)은 매르롤라이드 면역억제제이다. 그것은 1999년 9월에 FDA에 의해 승인되었고 상표명 Rapamune® (Pfizer, 예전에는 Wyeth) 하에서 시판되고 있다. mTOR 복합물1 (mTORC1)에 직접적으로 결합하여 mTOR 경로를 억제하는 복합물을 형성하기 위해 세포질 단백질 FK-결합 단백질 12 (FKBP12)에 결합한다. *C. 엘레간스*에서 그리고 효모에서, 라파마이신은, 자가포식이 유도될 수 있는 조건 하에서만 수명을 연장한다. 라파마이신은 먼저, 2006년에 진핵생물의 수명을 연정하는 것으로 보여졌다. Powers 등 ((2006) *Genes Dev.* 20:174-184)은 효모 세포에서 수명 확대에 대한 라파마이신의 용량-반응성 효과를 보여주었다. 이러한 및 다른 연구를 기반으로, 2009년 연구에서, 라파마이신을 먹인 마우수의 수명은 치료의 시작으로부터 28 내지 38%, 또는 총 증가된 최대 수명에서 9 내지 14% 증가되었다. Harrison DE 등 (2009) *Nature* 460:392-395. 특정한 각주 중에서, 치료는 60세의 인간과 같은 20 월령의 마우스에서 시작한다.

[2413] 메트포르민 (*N*,*N*-디메틸이미도디카본이미드 디아미드; 로시글리타존)은 바이구아나이드 부류로서 공지된 경구 항당뇨병 약물의 부류에서 티아졸리딘디온 화합물이다. 주요하게 2형 (인슐린 내성) 진성 당뇨병의 치료에 사용하기 위해 글루코파아지, 포르타메트, 글루멧자, 및 리오메트로서 미국에서 시판되고 있다. Dowling RJO 등 (2007) *Cancer Res.* 67:10804-10812는, 메트포르민이 유방암 세포에서 mTOR 경로를 억제하는 것으로 보고했다.

[2414] 레스베라트롤 (3,5,4'-트리하이드록시-트랜스-스틸벤)은 적포도 및 다른 과일의 껍질에서 발견된 천연 페놀이고, 시르투인 1의 간접적인 활성제이다. 그것은 화학적 합성에 의해 또한 생산되었다. Farina A 등 (2006) *Nat. Prod. Res.* 20:247-252. 레스베라트롤은 수많은 상업적 공급자로부터 영양 보충물로서 이용가능하다. 수많은 연구는, 레스베라트롤이 효모, *C. 엘레간스*, *드로소필라*, 어떤 물고기, 및 마우스에서 수명을 확대하는 것으로 보고했다. 또한, Brito PM 등 (2009) *Atherosclerosis* 205:126-134는, 레스베라트롤이 mTOR 경로를 억제하는 것으로 보고했다.

[2415] Baur JA 등 (2006) *Nature* 444:337-342는, 레스베라트롤이 고-열량식에 대한 중간 나이 마우스의 생리학을 표준 다이어트에 대한 마우스의 생리학 방향으로 이동시키고 유의미하게 그의 생존을 증가시키는 것으로 보고했다. Baur 등에 따르면, 레스베라트롤은 하기를 포함하는, 더 긴 수명과 연관된 변화를 생기게 한다: 증가된 인슐린 민감도, 감소된 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-I) 수준, 증가된 AMP-활성화된 단백질 키나아제 (AMPK) 및 페록시솜 증식체-활성화된 수용체-감마 공활성제 1α (PGC-1α) 활성, 증가된 미토콘드리아 수, 및 개선된 운동 기능. 유전자 세트 풍부함의 매개변수 분석은, 레스베라트롤이 153 개의 유의미하게 변경된 경로 중 144에서 고-열량식의 효과에 맞선다는 것을 밝혔다.

[2416] Pearson KJ 등 (2008) *Cell Metab.* 8:157-168는, 레스베라트롤-공급된 나이든 마우스가 감소된 단백뇨증, 혈관내피에서 감소된 염증 및 세포자멸사, 증가된 대동맥 탄력성, 더 큰 운동 협응, 감소된 백내장 형성, 및 보존된 골 미네랄 밀도를 포함하는 노화의 징수의 현저한 감소는 보여주는 것으로 보고했다.

[2417] 레스베라트롤에 추가하여, 다른 소분자는 시르투인을 활성화하고 효모에서 수명을 연정하는 것으로 보고되었고, 그 분자는 하기를 포함한다: 부테인 (3,4,2',4'-테트라하이드록시칼콘), 피세아탄놀 (3,5,3',4'-테트라하이드록시-*트랜스*-스틸벤), 이소리퀴리티게닌 (4,2',4'-트리하이드록시칼콘), 피세틴 (3,7,3',4'-테트라하이드록시플라본), 및 쿠에르세틴 (3,5,7,3',4'-펜타하이드록시플라본). Howitz KT 등 (2003) *Nature* 425:191-196; Wood, JG 등 (2004) *Nature* 430:686-689, 수정되어야 할 부분 *Nature* 431:107.

[2418] 노화 및 장수에 대한 다양한 치료의 효과는 선충 (*C. 엘레간스*), 효모, 및 초파리 (*드로소필라*)을 포함하는 무척추동물에 대해 통상적으로 평가된다. *C. 엘레간스*는, 특히, 그것의 짧은 수명에 기인한 장수에 대한 영향 및 유전자 조작의 용이함을 결정하기 위해 가장 통상적으로 이용된 *생체내* 모델이다. *C. 엘레간스*의 수명을 연장하는 것으로 발견된 약제학적 개입은 효모 및 초파리의 수명을 연장하는 것으로 또한 보여졌다.

[2419] 중요하게, 본 발명에 따르면, 우롤리틴 A는 라파마이신, 레스베라트롤, 메트포르민, 또는 스페르미딘의 임의의 것보다, 수명 확대에 관하여, 예상외로 더 강한 것으로 발견되었다. **표 11**을 참고하여, 우롤리틴은 수명 확대에 관하여, 열거된 모든 화합물 중에서 가장 강력하다는 것은 명확한데, 이것은 연거된 가장 강력한 다른 화합물인 메트포르민보다 75% 대 27%까지 평균 수명 확대를 증가시킨다. 이것은, 우롤리틴이 노화와 관련된 부정적인 결과를 지연시키는 그의 능력에 대해 우수한 효과를 보여준다는 것을 설명한다. 다른 우롤리틴의 효과는 수명 확대에 대한 인상적인 효과를 또한 보여주었다 (**도 4**). 유사한 효과는 시험된 우롤리틴 모두에 걸쳐 보여지고, 이로써 상기 화합물 부류는 비교할만한 효과를 보여주는 것으로 전체적으로 기대된다.

[2420] **표 11.** *C. 엘레간스*의 수명을 확대할 때 화합물 활성의 효과의 비교

처리	*C. 엘레간스*	용량	평균 수명 확대 (%)	참조
레스베라트롤	유전자형: N2 공급된 생 *E. 콜라이* (OP50)	100 μM	6.2-12.6	Wood J 등 (2004) *Nature* 430:686-689.
스페르미딘	유전자형: N2 공급된 생 *E. 콜라이* (OP50)	200 μM	15	Eisenberg T 등; *Nat. Cell Biol.* 11:1305-1314.
라파마이신	유전자형: N2 공급된 생 *E. 콜라이* (OP50)	100 μM	19	Robida-Stubbs S 등 (2012) *Cell Metabolism* 15:713-724.
메트포르민	유전자형: N2 공급된 생 *E. 콜라이* (OP50)	50 μM	27	Onken B 등 (2010) *PLoS ONE* 5(1):e8758.
우롤리틴 A	유전자형: N2 공급된 생 *E. 콜라이* (OP50)	10 μM 50 μM	27.7 75	본 발명

[2421]

[2422] 상기에서 명시된 바와 같이, 본 발명은 우롤리틴, 또는 그의 전구체를 자가포식을 촉진하는 1 이상의 다른 제제와 조합하는 조성물 및 방법을 포함한다. 그와 같은 제제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 라파마이신, 메트포르민, 레스베라트롤, 스페르미딘, 에피갈로카테킨 갈레이트, 게니스테인, 실리비닌, 쿠르쿠민, 클로니딘, 릴메니딘, 타이라민, 모르핀, 바클로펜, 마스토파란, 프로프라놀롤, 부피바카인, N-도데실 라이시나미드, 타목시펜, IFN-감마, 트레할로오스, 및 빈블라스틴.

[2423] 본 발명은 추가로, 우롤리틴, 또는 그의 전구체를, 미토콘드리아 독성을 발휘하는 것으로 보고된 약물과 조합하는 조성물 및 방법을 포함한다. 그와 같은 독성 효과는 하기의 예와 관연하여 보고되었다: 발프로산, 항레트로바이러스, 스타틴, 아스피린, 아미노글리코사이드 항생제, 백금-함유 화학치료제, 아세트아미노펜, 베타 차단제, 및 스테로이드. 이러한 세팅에서, 우롤리틴 또는 우롤리틴 전구체는 미토콘드리아 독성을 발휘하는 것으로 보고된 약물의 미토콘드리아 독성에 대응하거나 처리하는데 유용하다.

[2424] 본 발명은 추가로, 우롤리틴, 또는 그의 전구체를, 미토콘드리아 생체내 합성에 유용한 1 이상의 제제와 함께 조합하는 조성물 및 방법을 포함한다. 그와 같은 화합물은, 비제한적으로, 레스베라트롤, 피롤로퀴놀린 퀴논, 게니스테인, 하이드록실타이로솔, 및 쿠에르세틴을 포함한다.

[2425] 본 발명은 추가로, 우롤리틴, 또는 그의 전구체를, 미토콘드리아 장애에 유용한 1 이상의 제제와 조합하는 조성물 및 방법을 포함한다. 미토콘드리아 약물치료제 및 보충물로서 확인될 수 있는 그와 같은 제제는 하기를 포함한다: 유비퀴놀로서 보조효소 Q10 (CoQ10), 유비퀴논으로서 CoQ10, 리보플라빈 (비타민 B_2), L-크레아틴, L-아르기닌, L-카르니틴, B50 또는 B100 (B 비타민 복합체), 비타민 E, 비타민 C, 알파-리포산, 및 (예를 들면, 류

코보린으로서) 폴린산.

[2426] 본 발명은 추가로, 우롤리틴, 또는 그의 전구체를, 체중 관리, 대사, 인지, 기분의 장애, 및 미토콘드리아 질환의 치료에 유용한 1 이상의 천연 생성물과 함께 조합하는 조성물 및 방법을 포함한다.

[2427] 체중 관리 및 대사의 장애와 관련하여, 그와 같은 천연 생성물은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 23-옥소-3α-하이드록시사이클로아크-24-엔-26-오익산 (당뇨병); 베르베린 (당뇨병, 고혈압, 및 고콜레스테롤혈증); 만기페린 (이상지질혈증); 아라비노자일란 (혈당 관리); 베타-글루칸 (체중 감소); 크로뮴, 푸룩토오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 펙틴, 소화가능 전분, 및 곤약만난 (체중 감소 촉진용); 알파-리놀렌산 (ALA), 베타-글루칸, 키토산, 구아르 검, 모나콜린 K, 스테롤, 스타놀, 펙틴, 불포화 지방, 및 리놀레산 (혈액 콜레스테롤의 관리용); 칼슘, 클로라이드, 락툴로오스, 및 섬유 (개선된 소화용); 폴레이트, 콜린, 아연, 비타민 B6, 마그네슘, 바이오틴, 크로뮴, 비타민 D (개선된 대사용); 리보플라빈 (비타민 B2), 비타민 A, 구리, 및 비타민 D (개선된 철 이용용); 철, 및 비타민 B6 (for 산소 운반); 및 콜린 (간용).

[2428] 인지 및 기분의 장애와 관련하여, 그와 같은 천연 생성물은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: *바코파 몬니에리*의 추출물, 오메가-3 지방산, 플라보노이드, 비타민 D, 및 비타민 E (연령-연관된 인지력 감퇴); 피크노제놀 (스트레스 동안의 인지력); 오메가-3 지방산, 및 *락토바실러스 람노서스* 박테리아 (기분 장애); 바이오틴, 폴레이트, 마그네슘, 니아신, 티아민, 비타민 B6, 비타민 B12, 및 비타민 C (심리적 기능); 오메가-3 지방산, 쿠르쿠민, 및 비타민 E (외상성 뇌 손상); 콜린 (발작-유도된 기억 손상); 오메가-3 지방산, 쿠르쿠민, 및 구리 (알츠하이머병에서의 인지 붕괴); 단쉔수 (당뇨병에 부수적인 인지 결함); 플라보노이드, 비타민 B6, 비타민 B12, 폴레이트, 카페인, 판토텐산, 요오드, 철, 및 아연 (인지 증대용); 철, 및 도코사헥사에노산 (DHA) (인지 발달용); 및 멜라토닌 (시차증 및 수면용).

[2429] 미토콘드리아 질환와 관련하여, 그와 같은 천연 생성물은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 결명자의 에탄올 추출물 (간 보호); 비니페린 (헌팅턴병); 한국산 겨우살이 (*비스쿰 알붐 콜로라툼*) 추출물 (지구력 증가 및 피로 감소용); β-페닐에틸 이소티오시아네이트 (PEITC), 및 에피갈로카테킨-3-갈레이트 (EGCG) (암용); 및 보조효소 Q10, 크레아틴, 리포산, 및 유장-기반 시스테인 보충물 (미토콘드리아 질환).

[2430] *제형 및 임상적 용도*

[2431] 본 발명의 방법 및 조성물은 자가포식의 증가 및/또는 미토콘드리아 기능의 개선이 바람직한 임의의 다양한 임상 현장에서 유용한 것으로 믿어진다. 본 발명의 방법 및 조성물은 자가포식의 증가 및/또는 미토콘드리아 기능의 개선이 바람직한 질환 및 병태의 치료 및 예방을 위해 사용될 수 있다. 임상적 용도용 비제한적인 징후는 하기를 포함한다: 면역 장애, 줄기 세포 기능의 개선, 노화에 의한 자가포식의 감소 및/또는 불량성 또는 차선으로 기능성 미토콘드리아가 축적되는 모든 노화-관련된 건강 상태, 예를 들면, 신경퇴행성 질환, 심장병, 혈관 질환, 죽상동맥경화증, 황반 변성, 감각 난청, 비만, 지방간, 암, 및 감염성 질환을 축적한다. 본 발명의 방법 및 조성물은 허혈 및 재관류 손상 (예를 들면, 뇌졸중, 심근경색증, 심장 우회, 및 장기 이식 포함)의 치료 및 예방에서 유용한 것으로 또한 믿는다. 본 발명의 방법 및 조성물은 피부 노화, 피부 염증, 및 건선을 포함하는 어떤 피부 장애의 치료에 유용한 것으로 또한 믿는다. 본 발명의 방법 및 조성물은 골관절염의 치료에 유용한 것으로 또한 믿는다.

[2432] 또 하나의 측면에서, 본 발명 질환 또는 병태가 있는 대상체에서 자가포식을 향상시키는 방법을 특징으로 하고; 본 방법은 상기 대상체에게 효과적인 양의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 투여하고, 그렇게 함으로써 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 것을 포함한다. 관련 구현예에서, 본 발명은 그것을 필요로 하는 대상체에게 효과적인 양의 우롤리틴 또는 그의 전구체를 제공하여 임의의 다양한 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 특정한 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 약제학적 조성물에 존재한다. 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 comprise 1 이상의 추가의 활성제, 예를 들면, 1 이상의 추가의 우롤리틴 또는 그의 전구체, 또는 본원에서 기재된 다른 화합물을 포함한다. 특정한 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 의료용 식품 또는 음료, 기능성 식품 또는 음료 또는 기능식품에 존재한다. 어떤 구현예에서, 의료용 식품 또는 음료, 기능성 식품 또는 음료 또는 기능식품은 comprise 1 이상의 추가의 활성제, 예를 들면, 1 이상의 추가의 우롤리틴 또는 그의 전구체, 또는 본원에서 기재된 다른 화합물을 포함한다.

[2433] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 대사성 스트레스이다. 특정한 구현예에서, 질환 또는 장애는 영양소 결핍, 성장 인자 고갈, 또는 저산소증이다.

[2434] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 심장 질환 또는 병태, 예를 들면, 심장 비대증, 좌심실 팽창, 줄어든 심장

산출량, 감소된 심장 기능, 또는 다논병이다.

[2435] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 근육 위축증, 예를 들면, 노화의 불용성 근위축증, 골격 근육 위축증, 또는 근육감소증이다.

[2436] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 근육 퇴화 장애, 예를 들면, 근육 이영양증, 예를 들면, 뒤센 근육 이영양증, 또는 울리히 근병증이다.

[2437] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 간 질환, 예를 들면, 암, 경변증, α1-항트립신 결핍, 비알코올성 지방간 질환, 알코올성 유도된 간 질환, 또는 약물 유도된 간 손상이다.

[2438] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 허혈 재관류 손상이다. 특정한 구현예에서, 허혈 재관류 손상은 간 수술로 인한 것이다.

[2439] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 심근경색이다.

[2440] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 미래의 수술 절차 및 세포 및 조직에 대한 잠재적인 손상의 예방 또는 치료, 예를 들면 혈관성형술, 심장판막 치유, 또는 심장 우회 수술에 관한 것이다.

[2441] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 염증성 질환 또는 장애이다. 특정한 구현예에서, 그것은 자가면역 장애, 예를 들면, 홍반성 낭창이다. 특정한 구현예에서, 그것은 염증성 질환 또는 장애, 예를 들면 건선이다.

[2442] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 신경퇴행성 질환 또는 장애, 예를 들면, 파킨슨, 알츠하이머, 헌팅턴 또는 polyQ 질환이다.

[2443] 어떤 구현예에서, 질환 또는 병태는 암 또는 종양이다.

[2444] 이러한 측면의 일 구현예에서, 질환은 잘못 접힌 단백질 응집물에 의해 야기된다. 이러한 측면의 하나의 구현예에서, 잘못 접힌 단백질 응집물애 의해 야기된 질환은 하기를 포함하는 그룹으로부터 선택된다: 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 척수소뇌성 운동실조증, 안구인두 근육 이영양증, 프리온병, 치명적 가족성 불면증, 알파-1 항트립신 결핍, 시상핵적핵 창백핵시상밑핵 위축증, 정면 일시적 치매, 진행성 핵상 마비, X-연결된 척수연수 근육 위축증, 및 뉴런의 핵내 하이알린 포함 질환. 이러한 측면의 추가 구현예에서, 잘못 접힌 단백질 응집물과 연관된 질환은 만성 질환이다. 이러한 측면의 하나의 구현예에서, 질환은 암이다.

[2445] 장수 연장에서의 그의 용도의 충만함에 추가하여, 본 발명의 방법 및 조성물은 건강 수명을 연장하는데 유용한 것으로 또한 믿는다. 본원에서 사용된 바와 같이, "건간 수명" (또는, 동등하게, "건강한 기간")은 일반적으로 건강하고 심각한 또는 만성 병이 없는 개인의 삶의 기간을 의미한다. 일 구현예에서, "건강 수명"(또는, 동등하게, "건강한 기간")은, 개인이 건강의 1 이상의 선택된 측정에 부합하는 기간을 의미한다. 건강 수명의 증가는 대조군 모집단에서 건강 기간과 비교하여 그와 같은 측정에 따라 건강의 기간의 확대를 의미한다. 건강 수명의 증가는, 예를 들면, 개인이 건강의 선택된 측정(들)에 계속해서 부합하는 시간의 길이를 결정하여 측정될 수 있다.

[2446] 우롤리틴 또는 그의 전구체는, 단독으로 또는 적어도 하나의 다른 제제와 함께, 대상체 (예를 들면, 포유동물)에게 임의의 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 경구로 또는 비경구로 투여될 수 있다. 비경구로는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 정맥내로, 근육내로, 복강내로, 피하로, 관절내로, 활막내로, 안구내로, 척추강내로, 국소로, 또는 흡입으로. 이와 같이, 우롤리틴 또는 그의 전구체 용량의 형태는 다양한 적당한 형태 중 임의의 것일 수 있고, 그 형태는, 순화합물, 천연 식품, 가공된 식품, 천연 주스, 농축물 및 추출물, 주사가능 용액, 마이크로캡슐, 나노-캡슐, 리포좀, 플라스터, 흡입 형태, 비강 스프레이, 점비약, 점안액, 설하 정제, 및 지속 방출 제제를 포함한다.

[2447] 본 발명의 화합물은 단리된 형태로 제공될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"이란, , 예를 들면, 자연에서 발견된 바와 같이, 달리 발견될 수 있는 다른 화합물 또는 성분으로부터 실질적으로 제거된다는 것을 의미한다. 일 구현예에서, 화합물은, 관심 화합물이 달리 발견될 수 있는 다른 화합물 또는 성분으로부터 본질적으로 완전히 제거될 때 단리된다. 일 구현예에서, 화합물은 순수할 때 단리된다.

[2448] 본 발명의 화합물은 치료적 투여를 위해 다양한 제형에 편입될 수 있다. 더 상세하게는, 본 발명의 화합물은 적절한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 약제학적 조성물로 제형될 수 있고, 고체, 반-고체, 액체 또는 가스성 형태, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌약, 주사, 흡입제, 겔, 마이크로구형체, 및 에어로졸로 제제로 제형될 수 있다. 이와 같이, 화합물의 투여는 다양한 방식으로 달성될 수 있고, 그 방식

은, 비제한적으로 경구, 구강, 직장, 정맥내, 근육내, 복강내, 진피내, 경피, 및 기관내 투여를 포함한다. 활성제는 투여 후 전신적일 수 있거나 영역 투여, 점막내 투여의 사용, 또는 이식 부위에서 활성 용량을 보유하도록 작용하는 임플란트의 사용에 의해 국재화될 수 있다.

[2449] 본 발명의 화합물은 식품 부가물, 식품 성분, 기능성 식품, 식이 보충물, 의료용 식품, 기능식품, 또는 보조 식품으로서 또한 제형될 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 발명의 화합물은 편리한 형식으로 1일 용량의 투여를 허용하도록 가변 용적의 기능식품 음료에 포함될 수 있다. 비제한적인 예로서, 음료는 단회 용량 또는 다중 용량으로서 전달된, 5 mL 내지 1,000 mL 범위의 최종 용역으로 효과적인 용량을 전달할 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 비-인간 동물을 위해 그리고 그것에서 시용된다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 수의적 생성물로서 제형될 수 있다. 화합물 및 조성물은 동물, 예를 들면, 개, 고양이, 말, 등에의 투여를 위해 기능성 식품으로서 또한 제형될 수 있다.

[2450] 약제학적 복용 형태에서, 본 화합물은 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여될 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 생리적으로 허용가능한 산 또는 염기로부터 유도된 임의의 및 모든 허용가능한 염 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물은 유리 산 또는 유리 염기로서 이용될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 산 또는 염기 부가 염의 형태로 사용될 수 있고, 이 형태는 당해기술에서 잘 알려진 방법으로 형성될 수 있다.

[2451] 본 화합물은 다른 약제학적으로 활성 화합물과의 적절한 회합으로 또한 사용될 수 있다. 하기 방법 및 부형제는 단지 예시적이고 결코 제한하는 것은 아니다.

[2452] 경구 제제에 대해, 본 화합물은 정제, 분말, 과립 또는 캡슐을 만들기 위해 단독으로 또는 하기의 예와 같은 적절한 첨가물과 함께 사용될 수 있다: 종래의 첨가물, 예컨대 락토오스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결정성 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스; 윤활유, 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트; 및 원한다면, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제 및 풍미제.

[2453] 본 화합물은, 원하는 경우, 가용화제, 등장제, 현탁화제, 유화제, 안정제 및 보존제와 같은 통상적인 첨가제와 함께, 식물성 또는 다른 유사한 오일, 합성 지방족산 글리세라이드, 고급 지방족 산의 에스테르 또는 프로필렌 글리콜과 같은 수성 또는 비수성 용매에 이들을 용해시키거나, 현탁시키거나 또는 유화시킴으로써 주사용 제제로 제형화될 수 있다.

[2454] 본 화합물은 흡입을 통해 투여될 에어로졸 제형으로 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등과 같은 가압된 허용가능한 추진제로 제형화될 수 있다.

[2455] 더욱이, 본 화합물은 유화 기재 또는 수용성 기재와 같은 다양한 기재와 혼합함으로써 좌약으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 좌약을 통해 직장으로 투여될 수 있다. 상기 좌약은 체온에서 녹지만 실온에서는 고형화되는, 코코아 버터, 카보왁스 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 비히클을 포함할 수 있다.

[2456] 시럽, 엘릭시르, 및 현탁액과 같은 경구 또는 직장 투여용 단위 제형이 제공될 수 있으며, 여기서 각 복용량 단위, 예를 들면, 티스푼 양, 테이블 스푼 양, 정제 또는 좌약은 본 발명의 하나 이상의 화합물을 함유하는 미리 정해진 양의 조성물을 함유한다. 유사하게, 주사 또는 정맥내 투여용 단위 제형은 멸균수, 정상 식염수 또는 또 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 중의 용액으로서 조성물 내에 본 발명의 화합물을 포함할 수 있고, 여기서 각 복용량 단위, 예를 들면, mL 또는 L은 본 발명의 하나 이상의 화합물을 함유하는 미리 정해진 양의 조성물을 함유한다.

[2457] 지속 방출 제형을 위한 이식물은 본 기술분야에 공지되어 있다. 이식물은 생분해성 또는 비-생분해성 폴리머와 함께 마이크로구형체, 슬라브(slab) 등으로서 제형화된다. 예를 들면, 락트산 및/또는 글리콜산의 폴리머는 숙주에 의해 잘 용인되는 침식가능한 폴리머를 형성한다. 억제 화합물을 함유하는 이식물은 활성제의 국소 농도가 몸의 나머지에 비해 증가되도록, 관심 부위의 부근에 놓여질 수 있다.

[2458] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "단위 투여 형태"는 인간 및 동물 대상을 위한 단일 복용량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며, 각 단위는 약제학적으로 허용가능한 희석제, 담체 또는 비히클과 회합되어 원하는 효과를 생성하기에 충분한 양으로 계산된 본 발명의 화합물의 미리 정해진 양을 함유한다. 본 발명의 신규 단위 투여 형태를 위한 설명은 사용된 특정 화합물 및 달성될 효과, 및 숙주에서 각 화합물과 관련된 약력학에 좌우된다.

[2459] 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 비히클, 보조제, 담체 또는 희석제는 공공에게 쉽게 이용가능하다. 게다가, 약제학적으로 허용가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조절 및 완충제, 긴장성 조정제, 안정제, 습윤제 등은 공공에게 쉽게 이용가능하다.

[2460] 임상적 사용을 위해, 우롤리틴 또는 우롤리틴 전구체는 치료적으로 유효량으로 투여된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "유효량"은 명시된 또는 원하는 생물학적 효과를 달성하거나 실현하는데 충분한 양을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "치료적 유효량"은 단일 용량 또는 다중 용량으로, 원하는 치료 효과를 실현하는데 충분한 양을 지칭한다. 숙련가는 시험관내, 전임상적, 또는 임상적 연구, 또는 이들의 임의의 조합에 기초하여 치료적 유효량을 결정할 수 있다.

[2461] 일 구현예에서 우롤리틴 및 그의 전구체는 천연 산물에 의해 전달될 수 있다. 이들 중 하나는 석류이며, 이는 엘라지탄닌 및 엘라그산을 함유한다. 석류는 본 발명을 실행하기 위해 몇 가지 방법으로 가공될 수 있다. 석류 주스는 그의 폴리페놀 성분, 특히 석류에서 발견되는 가장 높은 농도를 갖는 엘라지탄닌인 푸니칼라긴에 따라 달라질 수 있다. 출발 물질(즉, 석류 및 그의 변형), 착즙 방법, 뿐만 아니라 보관 조건은 최종 주스 제품에서 발견되는 푸니칼라긴 수준에 영향을 미칠 것이다. 하기 **표 12**는 상점에서 구매되고 상이한 기원의 주스의 예를 제공한다. 한 묶음의 주스로부터 다른 묶음의 주스까지 푸니칼라긴에서의 큰 변화가 관찰된다. 본 발명을 실행하기 위해, 개인이 알려진 일관된 수준의 엘라지탄닌을 전달하고 있는 주스의 표준화된 묶음을 소비하는 것이 유리하다. 현재 시장에서 석류 주스는 엘라지탄닌 수준이 표준화되어 있지 않으며 복용이 명시되어 있지 않다. 결과적으로, 현재 이용가능한 주스들은 상이한 제품들에서 발견되는 엘라지탄닌 및 그들의 농도의 광범위한 변화로 인해, 개인에 의해 일관된 복용의 가능성을 제공할 수 없기 때문에, 본 발명을 효과적으로 실행하는데 적합하지 않다.

[2462] **표 12.** 상이한 시판 석류 주스에서의 푸니칼라긴 함량의 변화

시판 주스	푸니칼라긴 (g/L)
1	0.08
2	0.28
3	0.04
4	0.32
5	0.26
6	0.89
7	0.10
8	0.10
9	0.02
10	0.51
11	0.38

[2463]

[2464] 앞서 기술한 바와 같이, 인간에 의한 엘라지탄닌의 소비는 그의 흡수에 앞서 소화관 균총에 의해 우롤리틴의 형성을 야기한다. 엘라지탄닌의 소비는 소화관의 균총를 변형시킬 가능성을 갖는 것으로 여겨진다. 랫트에서의 한 가지 연구에서, 소비 4일 후 소변에서만 우롤리틴이 발견되었음이 관찰되었는데, 이는 랫트가 석류 탄닌을 대사시켜 우롤리틴 대사물을 생성하도록 그들의 균총을 적응시키는데 시간이 필요하다는 것을 제시한다(Cerda 본 (2003) *Eur J Nutr* 42:18-28). 이 발견은 인간에서 엘라지탄닌의 최적의 복용이 각 개체의 균총이 엘라지탄닌 또는 엘라그산 동등물을 우롤리틴으로 대사시키기 위해 최적으로 적응하는데 유사한 기간이 필요할 수 있음을 제시한다.

[2465] 비제한적으로 엘라지탄닌 및 엘라그산을 포함하는, 우롤리틴 전구체를 이용하여, 대상에 따라, 자가포식 또는 건강 이점을 관찰하기에 앞서 최소 처리 기간이 때때로 필요할 수 있다. 예를 들면, 이 전처리 기간은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 31일, 또는 1, 2, 또는 3개월일 수 있다.

[2466] 추가로, 개체의 균총 조성물은 극적으로 달라질 수 있고, 및 일부 개체는 다른 것보다 엘라지탄닌을 더 완전히 대사할 수 있는 것으로 나타났다. 예를 들면, 석류 주스의 소비 후, 일부 개체는 엘라지탄닌 또는 엘라그산 동등물을 우선적으로 우롤리틴 A로 전환시킬 수 있는 반면, 다른 개체는 우선적으로 우롤리틴 C로 전환시킬 수 있다. 또한, 어떤 개체는 높은 전환자(즉, 소비된 엘라지탄닌 및 엘라그산 동등물로부터 소화관에서 높은 수준의

우롤리틴이 형성됨)인 반면, 다른 개체는 낮은 전환자(즉, 소비된 엘라지탄닌 및 엘라그산 동등물로부터 소화관에서 단지 낮은 수준의 우롤리틴이 형성됨)라는 것이 관찰되었다. 높은 생산자부터 낮은 생산자까지의 대사물 생산에서의 이러한 차이와 우롤리틴의 변화는 결장 균총에서의 차이와 적응 기간에 대한 잠재적인 요구로 인한 것으로 여겨진다(Cerda 본 (2004) *Eur J Nutr* 43:205-220). 결과적으로, 엘라지탄닌 및 그의 동등물을 투여할 때 이들 변화로 인해, 어떤 적용의 경우, 우롤리틴을 직접 투여하는 것이 유익할 수 있다.

[2467] 복용은 일반적으로 매일 내지 매주일 것이다. 일 구현예에서, 복용은 적어도 매주이다. 예를 들면, 대상은 매주 1회, 매주 2회, 매주 3회, 또는 격일로 하나의 용량을 받을 수 있다. 일 구현예에서, 복용은 적어도 매일이다. 예를 들면, 대상은 매일 하나 이상의 용량을 받을 수 있다.

[2468] 인간에서 가장 큰 효능을 위한 복용은, 연장된, 매일 복용, 예를 들면, 엘라지탄닌을 전달할 때, 1일당 석류 주스의 적어도 16 온스(500 mL)에 상응하는 양을 포함하는 것으로 여겨진다. 연장된 사용은 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 사용하는 것을 포함하는 것으로 고려된다.

[2469] 임상적 용도에 대해, 우롤리틴 또는 전구체는 만성 또는 급성 병태 중 하나를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 자가포식은 1일 미만 내에, 예를 들면 8시간 후, 세포에서 증가되는 것으로 관찰되므로, 식 I, 식 II 및 식 III의 우롤리틴 및 그의 변이체는 자가포식의 유도를 필요로 하는 대상에게 급성으로 병태를 치료하기 위해 급성 방식으로 투여될 수 있다. 그러한 사례들은 수술 동안(예를 들면, 혈관성형술 절차 또는 심장판막의 대체 동안), 또는 외상성 손상 후, 재관류 손상(예를 들면, 장기 이식), 심장마비, 뇌졸중, 허혈성 공격으로 인한 병태를 포함할 수 있다.

[2470] 임상적 용도에 대해, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 일반적으로 대상체의 체중 킬로그램 (kg) / 1일 당 0.2 - 2000 밀리그램 (mg)의 우롤리틴과 같은 또는 동등한 양으로 투여될 것이다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 2 - 2000 mg의 우롤리틴과 같은 또는 동등한 용량 / 대상체의 체중 kg / 1일로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 20 - 2000 mg의 우롤리틴과 같은 또는 동등한 용량 / 대상체의 체중 kg / 1일로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 50 - 2000 mg의 우롤리틴과 같은 또는 동등한 용량 / 대상체의 체중 kg / 1일로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 100 - 2000 mg의 우롤리틴과 같은 또는 동등한 용량 / 대상체의 체중 kg / 1일로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 200 - 2000 mg의 우롤리틴과 같은 또는 동등한 용량 / 대상체의 체중 kg / 1일로 투여된다. 우롤리틴의 전구체가 우롤리틴보다 오히려 투여되는 경우, 상기-언급된 양의 우롤리틴과 같은 양, 즉 그것을 전달하기에 충분한 양으로 투여된다.

[2471] 우롤리틴 또는 그의 전구체의 제형은 치료적으로 효과적인 양으로 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 전형적인 투여량 범위는 약 0.01 마이크로그램/kg 내지 약 2 mg/kg의 체중 / 1일이다. 투여될 약물의 복용량은 장애의 유형 및 정도, 특정한 대상체의 전체 건강 상태, 투여될 구체적인 화합물, 화합물을 제형하기 위해 사용된 부형체, 및 그의 투여 경로와 같은 변수에 따라 의존할 것 같다. 일상적인 실험은 임의의 특정한 화합물에 대한 용량 및 복용 빈도를 최적화하기 위해 사용될 수 있다.

[2472] 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 약 0.001 마이크로그램/kg 내지 약 500 mg/kg 초과 범위의 농도로 투여된다. 예를 들면, 농도는 0.001 마이크로그램/kg, 0.01 마이크로그램/kg, 0.05 마이크로그램/kg, 0.1 마이크로그램/kg, 0.5 마이크로그램/kg, 1.0 마이크로그램/kg, 10.0 마이크로그램/kg, 50.0 마이크로그램/kg, 100.0 마이크로그램/kg, 500 마이크로그램/kg, 1.0 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10.0 mg/kg, 15.0 mg/kg, 20.0 mg/kg, 25.0 mg/kg, 30.0 mg/kg, 35.0 mg/kg, 40.0 mg/kg, 45.0 mg/kg, 50.0 mg/kg, 60.0 mg/kg, 70.0 mg/kg, 80.0 mg/kg, 90.0 mg/kg, 100.0 mg/kg, 150.0 mg/kg, 200.0 mg/kg, 250.0 mg/kg, 300.0 mg/kg, 350.0 mg/kg, 400.0 mg/kg, 450.0 mg/kg, 약 500.0 mg/kg 초과 또는 그의 임의의 증분적 값일 수 있다. 이들 값 및 범위 사이의 모든 값 및 범위는 본 발명에 의해 포함되는 것으로 의미된다는 것을 이해해야 한다.

[2473] 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 약 0.2 밀리그램/kg/1일 내지 약 100 mg/kg/1일 초과 범위의 복용량으로 투여된다. 예를 들면, 복용량은 0.2 mg/kg/1일 내지 100 mg/kg/1일, 0.2 mg/kg/1일 내지 50 mg/kg/1일, 0.2 mg/kg/1일 내지 25 mg/kg/1일, 0.2 mg/kg/1일 내지 10 mg/kg/1일, 0.2 mg/kg/1일 내지 7.5 mg/kg/1일, 0.2 mg/kg/1일 내지 5 mg/kg/1일, 0.25 mg/kg/1일 내지 100 mg/kg/1일, 0.25 mg/kg/1일 내지 50 mg/kg/1일, 0.25 mg/kg/1일 내지 25 mg/kg/1일, 0.25 mg/kg/1일 내지 10 mg/kg/1일, 0.25 mg/kg/1일 내지 7.5 mg/kg/1일, 0.25 mg/kg/1일 내지 5 mg/kg/1일, 0.5 mg/kg/1일 내지 50 mg/kg/1일, 0.5 mg/kg/1일 내지 25 mg/kg/1일, 0.5 mg/kg/1일 내지 20 mg/kg/1일, 0.5 mg/kg/1일 내지 15 mg/kg/1일, 0.5 mg/kg/1일 내지 10 mg/kg/1일, 0.5 mg/kg/1일 내지 7.5 mg/kg/1일, 0.5 mg/kg/1일 내지 5 mg/kg/1일, 0.75 mg/kg/1일 내지 50 mg/kg/1일, 0.75

mg/kg/1일 내지 25 mg/kg/1일, 0.75 mg/kg/1일 내지 20 mg/kg/1일, 0.75 mg/kg/1일 내지 15 mg/kg/1일, 0.75 mg/kg/1일 내지 10 mg/kg/1일, 0.75 mg/kg/1일 내지 7.5 mg/kg/1일, 0.75 mg/kg/1일 내지 5 mg/kg/1일, 1.0 mg/kg/1일 내지 50 mg/kg/1일, 1.0 mg/kg/1일 내지 25 mg/kg/1일, 1.0 mg/kg/1일 내지 20 mg/kg/1일, 1.0 mg/kg/1일 내지 15 mg/kg/1일, 1.0 mg/kg/1일 내지 10 mg/kg/1일, 1.0 mg/kg/1일 내지 7.5 mg/kg/1일, 1.0 mg/kg/1일 내지 5 mg/kg/1일, 2 mg/kg/1일 내지 50 mg/kg/1일, 2 mg/kg/1일 내지 25 mg/kg/1일, 2 mg/kg/1일 내지 20 mg/kg/1일, 2 mg/kg/1일 내지 15 mg/kg/1일, 2 mg/kg/1일 내지 10 mg/kg/1일, 2 mg/kg/1일 내지 7.5 mg/kg/1일, 또는 2 mg/kg/1일 내지 5mg/kg/1일일 수 있다.

[2474] 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 약 0.25 밀리그램/kg/1일 내지 약 25 mg/kg/1일 범위의 복용량으로 투여된다. 예를 들면, 복용량은 0.25 mg/kg/1일, 0.5 mg/kg/1일, 0.75 mg/kg/1일, 1.0 mg/kg/1일, 1.25 mg/kg/1일, 1.5 mg/kg/1일, 1.75 mg/kg/1일, 2.0 mg/kg/1일, 2.25 mg/kg/1일, 2.5 mg/kg/1일, 2.75 mg/kg/1일, 3.0 mg/kg/1일, 3.25 mg/kg/1일, 3.5 mg/kg/1일, 3.75 mg/kg/1일, 4.0 mg/kg/1일, 4.25 mg/kg/1일, 4.5 mg/kg/1일, 4.75 mg/kg/1일, 5 mg/kg/1일, 5.5 mg/kg/1일, 6.0 mg/kg/1일, 6.5 mg/kg/1일, 7.0 mg/kg/1일, 7.5 mg/kg/1일, 8.0 mg/kg/1일, 8.5 mg/kg/1일, 9.0 mg/kg/1일, 9.5 mg/kg/1일, 10 mg/kg/1일, 11 mg/kg/1일, 12 mg/kg/1일, 13 mg/kg/1일, 14 mg/kg/1일, 15 mg/kg/1일, 16 mg/kg/1일, 17 mg/kg/1일, 18 mg/kg/1일, 19 mg/kg/1일, 20 mg/kg/1일, 21 mg/kg/1일, 22 mg/kg/1일, 23 mg/kg/1일, 24 mg/kg/1일, 25 mg/kg/1일, 26 mg/kg/1일, 27 mg/kg/1일, 28 mg/kg/1일, 29 mg/kg/1일, 30 mg/kg/1일, 31 mg/kg/1일, 32 mg/kg/1일, 33 mg/kg/1일, 34 mg/kg/1일, 35 mg/kg/1일, 36 mg/kg/1일, 37 mg/kg/1일, 38 mg/kg/1일, 39 mg/kg/1일, 40 mg/kg/1일, 41 mg/kg/1일, 42 mg/kg/1일, 43 mg/kg/1일, 44 mg/kg/1일, 45 mg/kg/1일, 46 mg/kg/1일, 47 mg/kg/1일, 48 mg/kg/1일, 49 mg/kg/1일, 또는 50 mg/kg/1일일 수 있다.

[2475] 또 하나의 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 0.01 마이크로몰 내지 500 마이크로몰 이상 범위의 온도로 투여된다. 예를 들면, 용량은 0.01 마이크로몰, 0.02 마이크로몰, 0.05 마이크로몰, 0.1 마이크로몰, 0.15 마이크로몰, 0.2 마이크로몰, 0.5 마이크로몰, 0.7 마이크로몰, 1.0 마이크로몰, 3.0 마이크로몰, 5.0 마이크로몰, 7.0 마이크로몰, 10.0 마이크로몰, 15.0 마이크로몰, 20.0 마이크로몰, 25.0 마이크로몰, 30.0 마이크로몰, 35.0 마이크로몰, 40.0 마이크로몰, 45.0 마이크로몰, 50.0 마이크로몰, 60.0 마이크로몰, 70.0 마이크로몰, 80.0 마이크로몰, 90.0 마이크로몰, 100.0 마이크로몰, 150.0 마이크로몰, 200.0 마이크로몰, 250.0 마이크로몰, 300.0 마이크로몰, 350.0 마이크로몰, 400.0 마이크로몰, 450.0 마이크로몰, 약 500.0 마이크로몰 초과 또는 그의 임의의 증분적 값일 수 있다. 이들 값 및 범위 사이의 모든 값 및 범위는 본 발명에 의해 포함되는 것으로 의미된다는 것을 이해해야 한다.

[2476] 또 하나의 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 0.10 마이크로그램/mL 내지 500.0 마이크로그램/mL 범위의 농도로 투여된다. 예를 들면, 농도는 0.10 마이크로그램/mL, 0.50 마이크로그램/mL, 1 마이크로그램/mL, 2.0 마이크로그램/mL, 5.0 마이크로그램/mL, 10.0 마이크로그램/mL, 20 마이크로그램/mL, 25 마이크로그램/mL. 30 마이크로그램/mL, 35 마이크로그램/mL, 40 마이크로그램/mL, 45 마이크로그램/mL, 50 마이크로그램/mL, 60.0 마이크로그램/mL, 70.0 마이크로그램/mL, 80.0 마이크로그램/mL, 90.0 마이크로그램/mL, 100.0 마이크로그램/mL, 150.0 마이크로그램/mL, 200.0 마이크로그램/mL, 250.0 g/mL. 250.0 마이크로그램/mL, 300.0 마이크로그램/mL, 350.0 마이크로그램/mL, 400.0 마이크로그램/mL, 450.0 마이크로그램/mL, 약 500.0 마이크로그램/mL 초과 또는 그의 임의의 증분적 값일 수 있다. 이들 값 및 범위 사이의 모든 값 및 범위는 본 발명에 의해 포함되는 것으로 의미된다는 것을 이해해야 한다.

[2477] 용어 "효과적인 양"은, 예를 들면, 잘못 접힌 단백질 응집물과 연관된 질환에서 자가포식을 향상시키는데 필요한 우롤리틴 또는 그의 전구체의 양을 의미한다. 자가포식을 향상시키기 위해 사용된 우롤리틴 또는 그의 전구체의 효과적인 양은 투여 방식, 대상체의 연령, 체중, 및 일반적인 건강에 따라 변한다. 우롤리틴 또는 그의 전구체의 효과적인 양은, 본원에서 규정된 바와 같이, 인자 예컨대 대상체의 질환 상태, 연령, 및 중량, 및 대상체에서 원하는 반응을 유도하기 위한 우롤리틴 또는 그의 전구체의 능력에 따라 변할 수 있다. 복용 계획은 최적의 치료적 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 효과적인 양은 또한, 자가포식 유도 화합물의 임의의 독성 또는 해로운 효과 (예를 들면, 부작용)이 치료적으로 유익한 효과보다 더 큰 것이다. 예를 들면, 우롤리틴 또는 그의 전구체의 치료적으로 효과적인 양 (즉, 효과적인 복용량)은 그 범위가 약 0.001 내지 30 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.01 내지 25 mg/kg 체중, 더 바람직하게는 약 0.1 내지 20 mg/kg 체중, 및 더욱 더 바람직하게는 약 1 내지 10 mg/kg, 2 내지 9 mg/kg, 3 내지 8 mg/kg, 4 내지 7 mg/kg, 또는 5 내지 6 mg/kg 체중일 수 있다. 숙련가는, 어떤 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 복용량에 영향을 주는 지를 인식할 것이고, 상기 인자는 비제한적으로, 질환 또는 장애의 중증도, 이전의 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령,

및 존재하는 다른 질환을 포함한다. 게다가, 치료적으로 효과적인 양의 우롤리틴 또는 그의 전구체에 의한 대상체는 치료는 단일 치료를 포함할 수 있거나, 또는 바람직하게는, 일련의 치료를 포함할 수 있다. 일 예에서, 대상체는 약 0.1 내지 20 mg/kg 체중, 약 1 내지 10 주, 바람직하게는 2 내지 8 주, 더 바람직하게는 약 3 내지 7 주, 및 더욱 더 바람직하게는 약 4, 5, 또는 6 주 동안 주당 1 회의 범위로 우롤리틴 또는 그의 전구체로 치료된다. 치료를 위해 사용된 우롤리틴 또는 그의 전구체의 효과적인 복용량은 측정한 치료 과정에 걸쳐 증가 또는 감소될 수 있다는 것이 또한 인정될 것이다.

[2478] 사용될 수 있는 엘라지탄닌, 엘라그산, 및 우롤리틴 복용량의 비제한적인, 설명적인 예는 **표 13**에서 제공된다.

[2479] **표 13.** 마우스 및 인간에서의 엘라지탄닌 / 엘라그산 / 우롤리틴 복용

[2480]

	마우스	**인간**
푸니칼라긴 (mg/kg/d)	90.00	6.56
푸니칼라긴 (몰/kg/1 일)	97.65	7.11
엘라직산 (mg/kg/1 일)	75.00	5.46
엘라직산 (몰/kg/1 일)	22.65	1.65
총 우롤리틴 (mg/kg/1 일)	55.00	4.01
우롤리틴 A (몰/kg/1 일)	12.49	0.91
우롤리틴 B (몰/kg/1 일)	11.66	0.85
우롤리틴 C (몰/kg/1 일)	13.42	0.98
우롤리틴 D (몰/kg/1 일)	14.25	1.04

[2481] 사용될 수 있는 우롤리틴 용량의 추가의 비제한적인, 설명적인 예는 **표 14**에서 제공된다.

[2482] **표 14.** 마우스 및 인간에서의 우롤리틴 복용

마우스 용량 (mg/kg/1 일)	인간 용량 (mg/kg/1 일)
5	0.36
10	0.73
15	1.09
20	1.46
30	2.19
40	2.91
50	3.64
60	4.37
70	5.10
80	5.33
90	6.56
100	7.29
110	8.01
120	8.74
130	9.47
140	10.20
150	10.93
160	11.66
170	12.38
180	13.11
190	13.84
200	14.57
210	15.30
220	16.03
230	16.76
240	17.48
250	18.21
260	18.94
270	19.67
280	20.40
290	21.13
300	21.86
310	22.58
320	23.31
330	24.04
340	24.77
350	25.50
360	26.23
370	26.96

[2483]

380	27.68
390	28.41
400	29.14
410	29.87
420	30.60
430	31.33

[2484]

[2485] 사용될 수 있는 우롤리틴 투여량 범위의 추가의 비제한적인, 설명적인 예는 **표 15**에서 제공된다.

[2486] **표 15.** 인간에서의 우롤리틴 복용

인간 투여량 범위 (mg/kg/1 일)	
저	고
0.2	4
0.2	5
0.2	6
0.2	7
0.2	8
0.2	9
0.2	10
0.2	15
0.2	20
0.2	25
0.2	30
0.2	35
0.2	40
0.5	2
0.5	3
0.5	4
0.5	5
0.5	10
0.5	15
0.5	20
0.5	25
0.5	30
0.5	35
0.5	40
0.75	5
0.75	10
0.75	15
0.75	20
0.75	25
0.75	30
0.75	35
0.75	40
1	2
1	3
1	4
1	5
1	6
1	7

[2487]

1	8
1	9
1	10
1	11
1	12
1.25	4
1.25	5

[2488]

[2489] 임의의 용량은 단회 용량 또는 분할 용량으로 주어질 수 있다.

[2490] 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 0.001 마이크로몰 (μM)의 우롤리틴 및 그의 공지된 대사물 (글루코로나이드, 설포네이트, 등)의 피크 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 0.01 μM의 우롤리틴의 피크 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로

투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 0.1 μM의 우롤리틴의 피크 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 1 μM의 우롤리틴의 피크 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여된다. 다양한 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 10 μM, 적어도 20 μM, 적어도 30 μM, 적어도 40 μM, 적어도 50 μM, 적어도 60 μM, 적어도 70 μM, 적어도 80 μM, 적어도 90 μM, 적어도 100 μM, 또는 적어도 200 μM의 우롤리틴의 피크 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여된다.

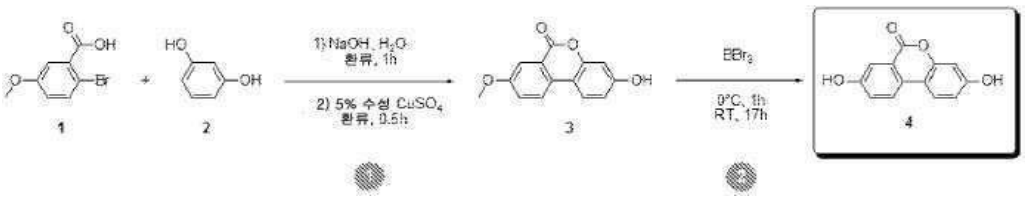
[2491] 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 0.001 마이크로몰 (μM)의 우롤리틴의 지속된 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 0.01 μM의 우롤리틴의 지속된 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 0.1 μM의 우롤리틴의 지속된 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 1 μM의 우롤리틴의 지속된 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 10 μM의 우롤리틴의 지속된 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여되고, 우롤리틴 또는 그의 전구체는 적어도 50 μM의 우롤리틴의 지속된 혈청 수준을 달성하는데 충분한 용량으로 투여된다. 지속된 혈청 수준은 임의의 적당한 방법, 예를 들면, 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 HPLC-MS을 사용하여 측정될 수 있다.

[2492] 실시예

[2493] **실시예 1**

[2494] **우롤리틴 A 합성**

[2495] 우롤리틴 A (**4**)을 브로마이드 **1** 및 레조르시놀 **2**로부터 개시하여 2 단계로 제조했다. 순수한 화합물을 담황색 분말로서 수득했다.

[2496] 

[2497] **단계 1:**

[2498] 물 (120 mL) 중 2-브로모-5-메톡시벤조산 **1** (27.6 g; 119 mmol; 1.0 당량), 레조르시놀 **2** (26.3 g; 239 mmol; 2.0 당량) 및 수산화나트륨 (10.5 g; 263 mmol; 2.2 당량)의 혼합물을 환류 하에서 1 시간 동안 가열했다. 그 다음 황산구리의5 % 수용액 (50 mL 물 중 3.88 g의 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$; 15.5 mmol; 0.1 당량)을 부가하고 혼합물을 추가 30 분 동안 환류했다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 고형물을 부크너 필터 상에서 여과했다. 잔여물을 냉수로 세정하여 담적색 고형물을 얻었고, 이것을 뜨거운 MeOH에서 분쇄했다. 서스펜션을 밤새 4 ℃에서 정치했다. 그 결과로 생긴 침전물을 여과하고 차가운 MeOH로 세정하여 표제 화합물 **3**을 담갈색 고형물로서 얻었다.

[2499] **단계 2:**

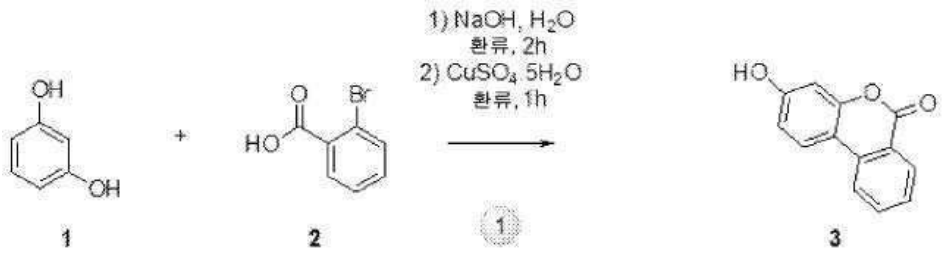
[2500] 건조 디클로로메탄 (100 mL) 중 **3** (10.0 g; 41 mmol; 1.0 당량)의 서스펜션에 0 ℃에서 건조 디클로로메탄 중 붕소 트리브로마이드의 1 M 용액 (110 mL의 무수 디클로로메탄 중 11.93 mL의 순수한 BBr_3; 124 mmol; 3.0 당량)을 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 정치하고 그 다음 실온까지 따뜻하게 했다. 용액을 그 온도에서 17 시간 동안 교반했다. 그 다음 얼음을 혼합물에 철저히 부가했다. 황색 침전물을 여과하고 냉수로 세정하여 황색 고형물을 얻었고, 이것을 3 시간 동안 아세트산에서 가열 환류했다. 뜨거운 용액을 빠르게 여과하고 침전물을 아세트산으로, 그 다음 디에틸 에테르로 세정하여 표제 화합물 **4**를 황색 고형물로서 얻었다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR은 **4**의 구조에 따른 것이었다.

[2501] **실시예 2**

[2502] **우롤리틴 B 합성**

[2503] 우롤리틴 B (**3**)을, 실시예 1에서 우롤리틴 A의 제조에 이용된 절차에 따라 레조르시놀 (**1**) 및 2-브로모벤조산

(2)의 커플링으로 1 단계로 제조했다.



우롤리틴 B

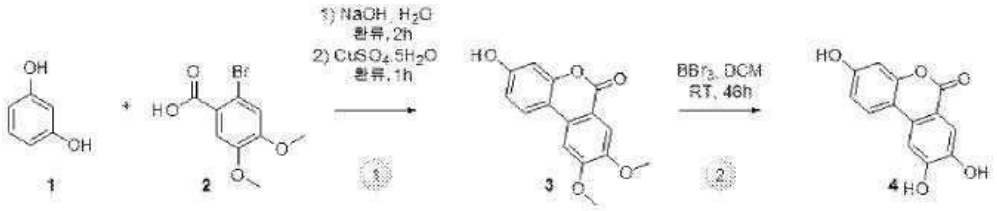
[2504]

[2505] 물 (38 mL) 중 레조르시놀 **1** (8.40 g; 75.6 mmol; 2.0 당량), 2-브로모벤조산 (7.60 g; 37.8 mmol; 1.0 당량) 및 NaOH (3.34 g; 83.5 mmol; 2.2 당량)의 혼합물을 환류에서 가열하고 2 시간 동안 교반했다. 물 (30 mL) 및 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.95 g; 3.78 mmol; 0.1 당량)을 부가하고 혼합물을 환류 하에서 추가 1 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응을 실온으로 냉각하고 침전물을 여과했다. 그 다음 생성물을 무수 에탄올에서 용해시키고 농축했다. 조 물질을 뜨거운 메탄올에서 용해시키고 종이 상에서 여과하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR은 **3**의 구조에 따른 것이었다.

[2506] **실시예 3**

[2507] **우롤리틴 C 합성**

[2508] 우롤리틴 C (**4**)을, 실시예 1에서 우롤리틴 A의 제조에 대한 상기 절차에 따라 레조르시놀 (**1**) 및 2-브로모-4,5-디메톡시벤조산 (**2**)로부터 개시하여 2 단계로 제조했다.



우롤리틴 C

[2509]

[2510] **단계 1: 화합물 3의 제조**

[2511] 물 (36 mL) 중 레조르시놀 **1** (8.00 g; 72.6 mmol; 2.0 당량), 2-브로모-4,5-디메톡시벤조산 **2** (9.50 g; 36.3 mmol; 1.0 당량) 및 NaOH (3.20 g; 79.9 mmol; 2.2 당량)의 혼합물을 환류에서 가열하고 2 시간 동안 교반했다. 물 (20 mL) 및 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.91 g; 3.63 mmol; 0.1 당량)을 부가하고 혼합물을 환류 하에서 추가 1 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응을 실온으로 냉각하고 침전물을 여과했다. 그 다음 생성물을 무수 에탄올에서 용해시키고 농축했다. 조 물질을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

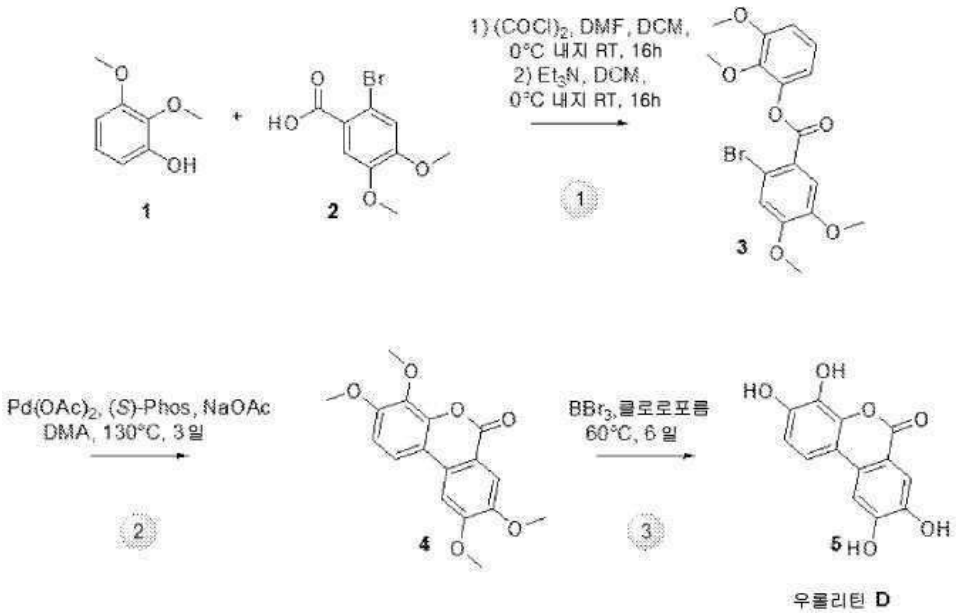
[2512] **단계 2: 화합물 4의 제조**

[2513] 디클로로메탄 (11 mL; 11.0 mmol; 6.0 당량) 중 BBr_3의 1M 용액을 차가운 (0 ℃) 디클로로메탄 (5 mL) 중 중간체 **3** (500 mg; 1.84 mmol; 1.0 당량)의 용액에 부가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 그리고 실온에서 추가 48 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응을 얼음의 부가로 가수분해했다. 침전물을 여과하고 pH 7까지 빙냉수로 세정했다. 그 다음 생성물을 무수 에탄올에서 용해시키고 농축했다. 조 물질을 진공하에서 P_2O_5의 존재에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR은 **4**의 구조에 따른 것이었다.

[2514] **실시예 4**

[2515] **우롤리틴 D 합성**

[2516] 우롤리틴 D (**5**)을 2,3-디메톡시페놀 (**1**) 및 2-브로모-4,5-디메톡시벤조산 (**2**)로부터 개시하여 3 단계로 제조했다.



[2517]

[2518] **단계 1: 화합물 3의 제조**

[2519] 염화옥살릴 (1.07 mL; 12.6 mmol; 1.1 당량) 및 디메틸포름아미드 (1 방울; cat.)을 디클로로메탄 (20 mL) 중 2-브로모-4,5-디메톡시벤조산 **2** (3.00 g; 11.5 mmol; 1.0 당량)의 차가운 (0 ℃) 서스펜션에 부가했다. 부가 후, 반응 혼합물을 5 분 동안 0 ℃에서 그리고 그 다음 16 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 수득한 오일을 디클로로메탄 (10 mL)에서 용해시키고 0 ℃로 냉각했다. 2,3-메톡시페놀 **1** (1.90 g; 12.6 mmol; 1.1 당량) 및 트리에틸아민 (2.4 mL; 17.2 mmol; 1.5 당량)을 연속하여 부가하고 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 아세토니트릴 (10 mL)을 마지막으로 부가하고 수득한 용액을 16 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 염화암모늄의 포화 용액의 부가로 켄칭하고 층들을 분리했다. 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하고 조합된 유기 층들을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **3**을 얻었다.

[2520] **단계 2: 화합물 4의 제조**

[2521] 아세트산나트륨 (1.79 g; 21.8 mmol; 2.0 당량), (*S*)-Phos (451 mg; 1.1 mmol; 0.1 당량) 및 팔라듐 디아세테이트 (244 mg; 1.1 mmol; 0.1 당량)을 연속하여 디메틸아세트아미드 (200 mL) 중 **3** (4.32 g; 10.9 mmol; 1 당량)의 용액에 아르곤 분위기 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 130 ℃에서 3 일 동안 교반했다. 반응을 물의 부가로 켄칭하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에서 농축했다. 잔여 디메틸아세트아미드를 히크만 장치를 사용하여 제거했다. 조 어두운 오일을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **4**를 얻었다.

[2522] **단계 3: 화합물 5의 제조**

[2523] 붕소 트리브로마이드 (726 μL; 10.3 mmol; 5.0 당량)을 클로로포름 (7.3 mL) 중 화합물 **4** (650 mg; 2.0 mmol; 1.0 당량)의 차가운 (15 ℃) 용액에 부가했다. 부가 후, 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고 15 분 동안 교반했다. 그 다음 혼합물을 60 ℃까지 가열하고 4 일 동안 교반했다. 반응을 메탄올의 부가로 켄칭하고 혼합물을 증발 건조했다. 조 물질을 C_{18} 상 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 화합물 **5**를 얻었다.

[2524] **실시예 5**

[2525] **우롤리틴은 C. 엘레간스에서 수명을 연장한다**

[2526] C. 엘레간스 균주를 대장균 균주 OP50이 시딩된 선충 성장 배지(NGM) 아가 플레이트 상에서 20℃에서 배양하였다. 사용된 균주는 카에노르하브디티스 유전학 센터(University of Minnesota)에 의해 제공된 야생형 브리스톨(Bristol) N2였다. 모든 화합물을 DMSO에 용해시켰다. 동물을 생 OP50 박테리아가 시딩된 플레이트 상에서 달걀로부터 화합물에 노출시켰다. 대조군 플레이트를 상응하는 농도의 DMSO(0.1%)를 이용하여 준비하였다. 수명 시험을 위해, 벌레를 니콘 SMZ1500 입체현미경(Nikon, Melville, NY, USA)을 이용하여 관찰하였다. 요약하면, 10 마리의 L4 벌레를 비히클 단독(DMSO 0.1%) 또는 DMSO(DMSO 0.1%)에 용해된 시험 화합물을 갖고, 대장균 균주

OP50이 시딩된 NGM 배지를 함유하는 플레이트 상에 옮겼다. 3일(0일째에 해당함) 후, 새롭게 생긴 60 내지 100 마리의 L4 벌레를 조건마다 사용하고, 점수를 매기고, 1일(어린 성충)부터 시작하여 3일마다 새로운 플레이트로 옮겼다. 모든 수명 실험은 20℃에서 수행하였다. 플레이트 밖으로 기어나오거나 "분해된 외음부(exploded vulva)" 표현형을 가진 동물들은 제거하였다.

[2527] 50 μM의 농도의 우롤리틴 A, B, C, 및 D 처리는 C. 엘레간스의 수명을 연장시켰다(**도 4**). 동일한 농도의 엘라그산(EA)은 C. 엘레간스의 수명을 연장시키는데 효과를 나타내지 않았다.

[2528] 우롤리틴 A 처리는 용량-의존적 방식으로 C. 엘레간스의 수명을 연장시켰다(**도 5**). 10 μM의 농도에서 중앙 수명은 27.7%까지 증가하였고, 50 μM의 농도에서 중앙 수명은 75%까지 증가하였다.

[2529] **실시예 6**

[2530] **우롤리틴 A는 AMPK/aak-2및 SIRT1/sir-2.1를 활성화시켜 장수를 매개한다**

[2531] 수명 분석을 50 μM의 우롤리틴 A 또는 대조군 처리로 보충되고, OP50 박테리아가 시딩된 플레이트 상에서 그의 전체 생애 동안 유지된 C. 엘레간스의 (A) 야생형(N2), (B) *sir-2.1(ok434)* 돌연변이,(C) *aak-2(ok524)*, (D) *daf-16(mu86)*, (E) *eat-2(ad465)* 및 (F) *daf-2(e1370)* 돌연변이 균주를 이용하여 수행하였다. 우롤리틴 A가 없는 대조군 플레이트는 동등한 농도의 DMSO를 함유하였다. 벌레 수명 분석은 20℃에서 수행하였다. 플레이트 밖으로 기어나오거나 "분해된 외음부(exploded vulva)" 표현형을 가진 동물들은 제거하였다.

[2532] *sir-2.1*: *sir-2.1*은 C. 엘레간스에서 NAD-의존적 탈아세틸화효소 SIRT1의 포유동물 동족체를 인코딩한다. SIR-2.1/SIRT1 활성은 NAD^+ 수준에 의해 매개되며 칼로리 제한에 대한 반응으로 효모, C. 엘레간스, 및 드로소필라에서 장수 조절에 관여하는 것으로 널리 기술되고 있다.

[2533] *aak-2*/AMPK: *aak-2*는 C. 엘레간스에서 AMP-의존적 키나아제 AMPK의 포유동물 동족체를 인코딩한다.

[2534] *daf-16*은 FOXO 전사 인자를 인코딩한다.

[2535] *eat-2*는 인두 펌핑에 관여하는 단백질을 인코딩한다.

[2536] *daf-2*는 C. 엘레간스에서 인슐린-유사 성장 인자 1(IGF-1) 수용체를 인코딩한다.

[2537] 결과가 **표 16** 및 **도 6**에 나타나 있다. 도면에 나타난 바와 같이, 우롤리틴 A는 야생형 C. 엘레간스의 수명을 75%까지 유의하게 연장시켰는데, 이는 우롤리틴 A가 장수촉진 화합물임을 보여준다.

[2538] **표 16.** *sir-2.1, aak-2, daf-16, daf-2,* 및 *eat-2* 돌연변이 C. 엘레간스에서의 수명 연장

[2539]

유전자형	우롤리틴/ DMSO 농도	중간 수명 (일)	대조군과 비교된 수명 확대 (%)	대조군에 대한 P-값	사망/검열 (시행)
야생형 (N2)	1% DMSO 50 μM UA	16 28	+ 75	$<10^{-3}$	37/24 (1) 50/10 (1)
sir-2.1 (mu86)	1% DMSO 50 μM UA	21 23	+ 9.5	NS	46/14 (1) 39/21 (1)
aak-2 (o524)	1% DMSO 50 μM UA	16 18	+12.5	0.003	55/5 (1) 43/17 (1)
daf-16	1% DMSO 50 μM UA	16 23	+43.7	$<10^{-3}$	42/18 (1) 49/11 (1)
daf-2	1% DMSO 50 μM UA	42 48	+14.2	NS	21/19(1) 39/21 (1)
eat-2	1% DMSO 50 μM UA	21 37	+76.2	$<10^{-3}$	40/20 (1) 26/34 (1)

[2540] 에너지 스트레스 - 칼로리 제한 경로

[2541] *sir-2.1* 돌연변이는 C. 엘레간스에서 중앙 수명의 연장에 대해 우롤리틴 A의 활성을 완전히 억제하였다. 이것은 *sir-2.1*이 우롤리틴 A에 의해 유도된 수명 연장에 필요하다는 것과, 우롤리틴 A가 수명을 늘리기 위해 *sir-2.1*에 의존한다는 것을 보여준다.

[2542] *aak-2* 돌연변이는 중앙 수명에서의 75% 증가로부터 12.5% 연장 아래로 우롤리틴에 의해 유도된 수명 연장 표현형을 유의하게 억제하였다. 이것은 *aak-2*가 우롤리틴 A 노출 이후 수명에서 중요한 역할을 한다는 것을 가리킨

다. 이것은 또한 AMPK의 우롤리틴 A 활성화가 우롤리틴 A에 의해 유도된 수명 연장에서 핵심 단계임을 입증한다.

[2543] 인슐린 신호전달 경로

[2544] *daf-2* 돌연변이는 C. 엘레간스에 중앙 수명의 연장에 대해 우롤리틴 A의 활성을 완전히 억제하였다. 이것은 *daf-2*가 우롤리틴 A에 의해 유도된 수명 연장에 필요하다는 것과, 우롤리틴 A가 수명을 연장하기 위해 *daf-2*에 의존한다는 것을 보여준다.

[2545] 라파마이신, 레스베라트롤, 또는 메트포르민을 이용한 C. 엘레간스의 처리는 벌레 평균 수명의 증가를 유도하며, 이는 자가포식 경로에 작용하는 결과인 것으로 나타났다.

[2546] 우롤리틴 A 처리(75%)에 의해 유도된 수명 연장은 레스베라트롤(12.6%), 라파마이신(19%), 또는 메트포르민(27%) 단독에 의해 유도된 수명 연장보다 훨씬 더 크다는 것에 주목할만 하다.

[2547] **실시예 7**

[2548] **우롤리틴 A는 C. 엘레간스에서 미토콘드리아 활성을 증가시킨다**

[2549] C. 엘레간스 균주를 HT115 박테리아가 시딩되고 50 μM 우롤리틴 A 또는 대조군으로서 상응하는 농도의 DMSO를 함유하는, 선충 성장 배지(NGM) 아가 플레이트 상에서 20℃에서 배양하였다. 벌레를 성충기의 처음 1일까지 달걀로부터 처리하였다. 사용된 균주는 SJ4103(zcIs14[myo-3:GFP(mit)])였으며, 이는 특정 몸 벽 근육 프로모터 *myo-3*의 제어 하에 절단가능한 미토콘드리아 수입 신호 펩타이드를 갖는 미토콘드리아에 국재화된 녹색 형광 단백질(GFP)을 발현하는 안정적인 형질전환 균주이다. GFP 발현 및 정량화를 이전에 기재된 프로토콜에 따라 수행하였다(Durieux J 본 (2011) *Cell* 144:79-91). 벌레를 달걀로부터 50 μM 우롤리틴 A로 처리하고 성충기 1일 후 GFP를 관찰하였다. 형광측정 분석을 Victor X4 멀티라벨 플레이트 리더(Perkin-Elmer Life Science)를 이용하여 수행하였다. 80마리의 벌레를 무작위로(검정벽의 96-웰 플레이트의 웰 당 20마리의 벌레) 선택하고, 각 웰을 4번 판독하여 평균내었다.

[2550] **도 7**에서의 결과들은 우롤리틴 A를 이용한 벌레의 처리가 C. 엘레간스에서 근육-특이적 *myo-3* 프로모터에 의해 유도된 미토콘드리아 GFP 리포터의 발현을 유도한다는 것을 보여준다. GFP 발현에서의 이 놀라운 증가는 미토콘드리아 능력이 우롤리틴 A로 인해 증가되었다는 명확한 증거를 제공한다. 관찰된 GFP 신호에서의 상기 증가를 허용하기 위해, 근육 내의 미토콘드리아는 이들 벌레에서 확대되거나 더 많아야 한다.

[2551] **실시예 8**

[2552] **우롤리틴 A는 나이든 C. 엘레간스에서 미토콘드리아 기능을 증가시킨다**

[2553] C. 엘레간스 균주를 대장균 균주 OP50이 시딩된 선충 성장 배지(NGM) 아가 플레이트 상에서 20℃에서 배양하였다. 사용된 균주는 카에노르하브디티스 유전학 센터(University of Minnesota)에 의해 제공된 야생형 브리스톨(Bristol) N2였다. 우롤리틴 A를 DMSO에 용해시켰다. 동물을 생 OP50 박테리아가 시딩된 플레이트 상의 달걀로부터 화합물에 노출시켰다. 대조군 플레이트를 상응하는 농도의 DMSO(0.1%)를 이용하여 준비하였다.

[2554] 산소 소비의 측정은 미토콘드리아 활성의 직접적인 지표이다. 나이든 C. 엘레간스(10일령)에서의 미토콘드리아 활성에 대한 우롤리틴 A의 효과를 성충기 10일간 우롤리틴 A로 C. 엘레간스를 처리함으로써 평가하였고, 그 시간에 Seahorse XF24 장비(Seahorse Bioscience Inc., North Billerica, MA)를 이용하여 산소 소비를 측정하였다. 250마리의 10일령 C. 엘레간스를 조건마다 사용하였다. C. 엘레간스를 M9 배지를 갖는 NGM 플레이트로부터 회수하고, 2 mL M9로 3회 세정하여 잔류 박테리아를 제거하고, 500 μL M9 배지에 재현탁시켰다. 벌레를 24-웰 표준 Seahorse 플레이트(#100777-004)(웰당 50마리 벌레)로 옮기고 산소 소비를 측정하였다. 벌레의 기초 산소 소비를 간격 당 5 반복으로 5분 간격(0분, 5분, 15분, 20분, 25분, 및 30분)으로 30분간 1차 측정하였다. 호흡률을 입체현미경을 이용한 실험의 완료 후 결정된 웰당 벌레의 정확한 개수에 대해 정규화하였다. 기초 산소 소비를 결정한 후, 최대 산소 소비 능력 및 최대 미토콘드리아 능력을 평가하기 위해 30분 시점에 배지에 카보닐 시아나이드-p-(트리플루오로메톡시) 페닐하이드라존(FCCP)을 첨가함으로써 미커플링된 산소 소비를 측정하였다. 미커플링된 산소 소비를 5분 간격(35분, 40분, 45분, 50분, 55분, 및 60분)으로 측정하여 시간에 따른 미토콘드리아 기능을 측정하는 것을 허용하였다.

[2555] FCCP는 온전한 미토콘드리아를 이용하여 관찰되는 호흡 사슬 및 인산화 시스템 사이에 필수적인 연결을 폐지하는 화학적 미커플링제이다. 이 효과는 미토콘드리아 인지질 이중층에서 용해하는 분자의 양친매성 특성 때문이

다. 이것은 극적으로 미토콘드리아 막의 이온 투과성을 증가시켜 극적인 양성자 구멍을 생성하여, 양성자 구멍과 유사하게 호흡 사슬 내로 펌핑되는 전자들의 산소에 의한 켄칭으로 인해 산소 소비를 증가시킨다. 이 산소 소비는 해리되어(미커플링되어) ATP를 생산하므로, FCCP는 미토콘드리아에 의한 에너지(ATP) 생성을 감소시키면서 산소 소비를 증가시킨다. FCCP로 달성된 바와 같이, 완전히 미커플링된 미토콘드리아는 산화적 인산화 및 에너지 생산이 대표하는 "브레이크" 없이 그들의 미토콘드리아 호흡 사슬의 최대 능력(최대 산소 소비)을 나타낸다.

[2556] **도 8**(A 및 B)에 묘사된 결과들은, 대조군(DMSO)-처리된 벌레 대비 우롤리틴 A로 처리된 벌레에서의 증가된 미커플링된 호흡에 대한 연장된 효과에 의해 묘사된 바와 같이, 우롤리틴 A가 10일령의 나이든 C. 엘레간스의 최대 미토콘드리아 능력을 증가시킨다는 것을 예시한다. 대조군 미처리된 벌레는 미커플링된 호흡의 짧은 증가를 나타내었고, 이는 기저 수준의 산소 소비로 빠르게 되돌아갔다. 우롤리틴 A-처리된 벌레는 산소 소비에서 더 연장된 상승을 나타내었다. 증대된 미토콘드리아 활성의 크기는 미커플링된 기간 동안 곡선하 면적(AUC)을 기준선으로서 이용된 평균적인 커플링된 호흡과 비교함으로써 보여진다. 우롤리틴 A가 평가된 30분 기간 동안 대조군 미처리된 벌레와 비교하여 나이든 벌레에서 미커플링된 호흡을 유의하게 증가시켰음이 관찰되었다. **도 8C**는 나이든 10일령의 C. 엘레간스가 어린 1일령의 C. 엘레간스와 비교하여 기초 호흡에서 감소를 갖는다는 것을 보여준다. **도 8D**는 30 μM의 우롤리틴 A를 이용한 벌레의 처리가 호흡률을 정상화시키고, 나이든 10일령의 C. 엘레간스가 어린 1일령의 C. 엘레간스와 비교할만한 수준의 산소 소비를 나타낸다는 것을 보여준다.

[2557] **실시예 9**

[2558] **우롤리틴 A는 C. 엘레간스에서 자가포식을 증가시킨다**

[2559] C. 엘레간스 균주를 OP50 박테리아가 시딩되고 50 μM 우롤리틴 A 또는 대조군으로서 상응하는 농도의 DMSO를 함유하는 선충 성장 배지(NGM) 아가 플레이트 상에서 20℃에서 배양하였다. 벌레를 성충기 2일까지 달걀로부터 처리하였다. 사용된 균주는 사용된 DA2122(adIs2122[lgg-1:GFP + rol-6(su1006)])였으며, 이는 녹색 형광 단백질(GFP)과 융합된 LGG-1 단백질(인간에서 LC3의 동족체)을 발현하는 형질전환 균주이다. 사진을 얻기 위해, 벌레를 테트라미솔(시그마)로 고정시키고 유리 슬라이드 상의 6% 아가로스 패드 위에 올렸다. C. 엘레간스의 동일한 부분으로부터Zeiss LSM 700 정립 공초점 현미경(Carl Zeiss AG, Oberkochen, Germany)을 이용하여 이미지를 획득하였다. 각 조건에 대해, 다수의 벌레를 관찰하고 동일한 초기 파라미터로 이미지화하였다. 이미지 가공 및 자가포식의 정량화는 후지 소프트웨어를 이용하여 수행하였다.

[2560] **도 9**에 묘사된 결과들은 대조군(DMSO)-처리된 벌레 대비 우롤리틴 A로 처리된 벌레에서 초점 필드(plan) 당 LGG-1:GFP 도트의 증가된 수에 의해 묘사된 바와 같이, 우롤리틴 A가 자가포식 사건의 수를 증가시킨다는 것을 예시한다. 이 관찰은 C. 엘레간스에서 자가포식을 증가시키는 식이 개입인 음식 결핍이 우롤리틴 A-처리된 벌레와 동일한 프로파일을 나타낸다는 사실에 의해 확인되었다. 식이 조작 또는 특정 화합물 처리에 의한, 자가포식의 유도가 수많은 동물 종에서 수명을 증가시킨다는 것이 이미 기술된 바와 같이, 이러한 결과는 우롤리틴 A 처리가 벌레에서 자가포식을 유도하며 상기 처리와 관련된 장수 표현형을 설명할 수 있다는 명확한 증거를 제공한다(Hansen M 본 (2008) *PLoS Genetics* 4:e24; Eisenberg T 본 (2009) *Nat Cell Biol* 11:1305-14; Bjedov I 본 (2010) *Cell Metab* 11:35-46).

[2561] **실시예 10**

[2562] **자가포식 경로가 C. 엘레간스에서 우롤리틴 A에 의해 유도된 장수 표현형에 관여한다**

[2563] 수명 시험을 기재된 바와 같이 수행하였다(Mouchiroud L 본 (2011) *Aging Cell* 10:39-54). 요약하면, 벌레를 니콘 SMZ1500 입체현미경(Nikon, Melville, NY, USA)을 이용하여 관찰하였다. 요약하면, 10마리의 L4 벌레를 비히클(DMSO 0.1%, 최종 농도) 또는 DMSO(최종 농도 50 μM)에 용해된 우롤리틴 A를 갖는 NGM 배지를 함유하고 명시된 바와 같은 대장균 RNAi 클론이 시딩된 플레이트 위로 옮겼다. 3일(0일째에 해당함) 후, 새로 생긴 60-100마리의 L4 벌레를 조건당 사용하고, 점수를 매기고 1일부터 시작하여 3일마다 새로운 플레이트로 옮겼다(어린 성충). 모든 수명 실험은 20℃에서 수행하였다. 플레이트 밖으로 기어나오거나 "분해된 외음부(exploded vulva)" 표현형을 가진 동물들은 제거하였다.

[2564] 생존 분석을 카플란 마이어 방법을 이용하여 수행하였고 생존 곡선 간의 유의차를 로그 순위 분석을 이용하여 계산하였다. 두 그룹 간의 차이는 양측 t-검정을 이용하여 평가하였다. 본 페로니의 다중 비교 시험에 의해 평가된 변량의 분석을 2를 초과하는 그룹을 비교할 때 사용하였다. 사용된 통계적 소프트웨어는 그래프패드 프리즘 5(GraphPad Software, Inc.)였고 모든 p-값 <0.05는 유의한 것으로 간주되었다.

[2565] 유전자 침묵을 RNA 간섭(RNAi) 공정을 이용하여 이전에 기재된 대로 수행하였다(Mouchiroud L 본 (2011) *Aging Cell* 10:39-54). C. 엘레간스에서, RNAi는 공급에 의해 만들어진다. 요약하면, 선충에게 관심 유전자를 표적화하는 dsRNA를 인코딩하는 플라스미드로 변형된 박테리아를 공급하였다. 벌레는 이들 박테리아를 먹으며, 이는 이 유전자를 간단하게 불활성화시킬 것이다. 대조군으로서, 벌레에게 공 벡터를 인코딩하는 RNAi 클론 HT115를 공급하였다.

[2566] 우롤리틴 A 처리에 의해 유도된 수명 표현형에 대한 자가포식 경로의 요구를 결정하기 위해(**도 10**), 주요 자가포식 단백질을 인코딩하는 2개의 유전자를 RNA 간섭(RNAi)에 의해 억제시켰다. 이들 2가지 단백질은 소포성 추적에서 다중 단계를 조절하고 자가포식 기전에 필요한 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI3K)를 인코딩하는 *vps-34*(서열명: B0025.1, 인간에서 VPS34의 동족체), 및 자가포식 단백질을 전자가포식소체 구조로 국소화시키는 역할을 하는 클래스 III 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 복합체를 인코딩하는 *bec-1*(서열명: T19E7.3, 인간에서 베클린의 동족체)이었다. RNAi에 의한 이들의 발현 억제는, C. 엘레간스에서 자가포식을 촉진하는실험조건인 식이 제한에 의해 유도된 수명 표현형을 억제하는 것으로 이미 기술되어왔다(Hansen M 본 (2008) *PLoS Genetics* 4:e24).

[2567] **표 17.** 상이한 종에서 자가포식 경로에 관여하는 단백질

효모명	*C. 엘레간스* 명칭	마우스명	자가포식에서의 역할
ATG8	LGG-1	LC3	자가포식소체 형성 - 자가포식소체 막의 마커
ATG6	BEC-1	BECN1	베클린1은 내형질 망에서 Vps34의 키나아제 활성을 조절한다
Vps34p	VPS-34	VPS34	Vps34는 Vps15, 단백질 키나아제와 상호작용하는 것으로 보여졌다. Vps15는 Vps34의 지질 키나아제 활성을 활성화시키고 초기 엔도솜의 Vps34/15 복합물을 모집하는 것으로 가정되었던 Rab5와 상호작용할 수 있다.

[2568]

[2569] **도 10**에 묘사된 결과들은 우롤리틴 A가 자가포식 기전의 활성화를 통해 벌레의 수명을 증가시켰음을 예시한다. 우롤리틴 A로 처리된 벌레 및 공 벡터로 처리된 벌레에서 관찰된 수명 연장이 이들 벌레에게 *vps-34* 또는 *bec-1*에 대한 RNAi를 발현하는 박테리아가 공급될 때 억제된다는 사실은 이들 2가지 단백질이 각각 장수 표현형을 위해 필요하며 필수적이라는 것을 밝힌다. 그러한 관찰은 우롤리틴 A 처리가 *vps-34* 및 *bec-1*의 활성을 촉진하며 자가포식 기전의 유도를 야기하여 장수를연장한다는 것을 보여준다.

[2570] **실시예 11**

[2571] **우롤리틴은 노화 과정 동안 C. 엘레간스에서 근육 기능을 유지한다**

[2572] 근육 기능에 대한 우롤리틴의 효과를 조사하기 위해, 7일 및 14일에 C. 엘레간스 벌레에서 인두 펌핑을 조사하였다. 벌레를 니콘 SMZ1500 입체현미경(Nikon, Melville, NY, USA)을 이용하여 관찰하였다. 10마리의 L4 벌레를 비히클(DMSO 0.1%, 최종 농도) 또는 DMSO(최종 농도 50 μM)에 용해된 관심 화합물(우롤리틴 A(UA), 우롤리틴 B(UB), 우롤리틴 C(UC), 우롤리틴 D(UD))을 갖는 NGM 배지를 함유하고 명시된 대장균 RNAi 클론이 시딩된 플레이트 위로 옮겼다. 3일(0일째에 해당함) 후, 새로 생긴 60 내지 100마리의 L4 벌레를 조건당 사용하고, 점수를 매기고, 1일부터 시작하여 3일마다 새로운 플레이트로 옮겼다(어린 성충). 실험은 20℃에서 수행하였다. 플레이트 밖으로 기어나오거나 "분해된 외음부(exploded vulva)" 표현형을 가진 동물들은 제거하였다.

[2573] 단일 벌레를 시딩되지 않은 플레이트로 옮기고 30초간 분할 현미경 하에서 인두 펑핑에 대해 점수를 매김으로써, 10마리의 벌레에 대해 7일 및 14일에 인두 펌핑 속도를 측정하였다. 그리고 나서, 이 30초 기간 동안 벌레에 의해 이뤄진 펑핑을 외삽함으로써 인두 펌핑 속도를 계산하였다.

[2574] 7일에 인두 펌핑은 시험된 모든 우롤리틴에 대해 현저하게 증가하였으며(**도 11**), 이는 어린 벌레에서 근육 기능을 개선하는 우롤리틴 처리의 능력을 입증하였다. 이 개선된 근육 기능은 노화하는 벌레에서 유지되며, 우롤리

틴 처리는 또한 14일에 벌레에서 근육 기능을 개선한다. 나이든 벌레(14일)에서 우롤리틴 처리, 및 특히 우롤리틴 A 및 B는 근육 활동(인두 펌핑)의 연령 관련 하락을 감소시킨다.

[2575] 노화 동안 근육 활동에 대한 우롤리틴의 효과를 조사하기 위해 C. 엘레간스 이동도를 경시적으로 조사하였다. 야생형 선충의 동기화된 집단을 표준 방법에 의해 준비하고, 시험 화합물(엘라그산(EA), 우롤리틴 A(UA), 및 B(UB))을 갖거나 없는 대장균(OP50)을 함유하는 NGM 한천 상에서 20℃에서 배양하였다. 0일째에, 각각 10 마리의 어린 성충 벌레를 함유하는 5개의 플레이트를 준비하였다. 벌레를 대상으로 상이한 연령, 성충기 1일, 3일, 5일 및 8일에 이동도를 분석하였다. 야생형(N2, Bristol) 벌레 균주를 이들 연구에 이용하였다.

[2576] C. 엘레간스 움직임 추적을 위해, 컴퓨터 및 명시야 현미경이 부착된, 표준 니콘 DS-L2/DS-Fil 카메라 및 컨트롤러 셋업을 이용하여 45초 비디오를 기록하여, 조건당 5개의 플레이트로, 10마리의 벌레의 전체 플레이트를 추적하였다. 이 시간 동안 벌레의 움직임을 자유롭게 이용가능한 소프트웨어 MATLAB용 Parallel Worm Tracker의 개조본을 이용하여 계산하였다. 45초 추적 동안 총 움직임을 각 조건에 대해 모든 벌레에 대해 평균을 내었다. 이 실험을 조건마다 40 내지 70마리의 벌레로 2회 반복하였다

[2577] 엘라그산 처리는 이러한 연령 관련 이동도 감소에 효과가 없다(**도 12**). 그에 반해서, 50 μM의 우롤리틴 A 또는 B를 이용한 우롤리틴 처리는, 나이든 C. 엘레간스 벌레에서 근육 기능 하락을 감소시키고 근육 기능을 유지하는 현저한 능력을 입증한다. 이는 노화 과정 동안 근육 기능을 보존하는 우롤리틴 처리의 능력을 입증한다.

[2578] 근육 기능 및 이동도에 대한 우롤리틴의 효과를 더 규명하기 위해, C. 엘레간스를 처리하고, 그의 이동도를 시간경과 현미경 검사 하에 관찰하였다. C. 엘레간스에서 근육 기능에 대한 우롤리틴 A의 효과를 조사하였다. 요약하면, 벌레를 니콘 SMZ1500 입체현미경(Nikon, Melville, NY, USA)을 이용하여 관찰하였다. 요약하면, 상이한 플레이트로부터 온 5마리의 벌레를 비히클(DMSO 0.1%, 최종 농도) 또는 DMSO(최종 농도 50 μM)에 용해된 관심 화합물(엘라그산(EA), 우롤리틴 A(UA), 우롤리틴 B(UB), 우롤리틴 C(UC), 우롤리틴 D(UD))을 갖는 NGM 배지를 함유하고 명시된 바와 같은 대장균 RNAi 클론이 시딩된 플레이트 상에 옮겼다. Zeiss Axioplan-2 현미경(Carl Zeiss MicroImaging, Thornwood, NY, USA)을 이용하여 10초 간격으로 이동 벌레의 20개의 사진을 기록함으로써 시간 경과를 수행하였다. 벌레 추적을 ImageJ 소프트웨어를 이용하여 실현하였다. 실험은 3회 반복하였다.

[2579] 우롤리틴 처리는 노화 과정 동안 다양한 정도로 유지되었던 이동도의 현저한 증가를 야기하였다(**도 13**). 가장 강한 효과는 우롤리틴 B에 대해 관찰되었다. 여기에 제시된 결과들은 C. 엘레간스에서 근육 기능을 개선하고 연령 관련 근육 활동 하락에 대해 근육 기능을 보존하는 모든 우롤리틴 처리의 능력을 입증한다.

[2580] **실시예 12**

[2581] **우롤리틴은 포유동물 세포에서 자가포식을 유도한다**

[2582] 포유동물 세포에서 자가포식을 유도하는 우롤리틴의 능력을 또한 조사하였다. 창자로부터 유래된 ModeK 세포를 4.5 g/L 글루코오스, 10% 우태아 혈청, 1 mM 나트륨 피루베이트, 10 mM HEPES, 0.1 mM NEAA, 2-머캅토에탄올 페니실린 100 UI/mL 및 스트렙토마이신 100 μg/mL을 포함하는 RPMI 1640 배지에서 배양하였다. 세포를 5% CO_2 분위기 하에서 37℃에서 배양하였다. 세포를 증가하는 농도의 우롤리틴 A(10 μM, 20 μM 및 50 μM)로 처리하였다. 8시간 동안 처리 후, 세포를 용해시키고 웨스턴 블랏 분석을 준비하였다. 자가포식 관련된 단백질 LC3-I 및 II(Cell Signaling antibody #4108), p62(Cell Signalling antibody #5114), AMPKα(Cell Signaling antibody #2603), 및 p-AMPKα(Cell Signaling antibody #2531)에 대해 단백질 발현 수준을 조사하였다. 하우스키핑 단백질, HSP90(BD Transduction Laboratories antibody #610418) 수준을 로딩 대조군으로서 측정하였다.

[2583] 증가하는 농도의 우롤리틴 A는 증가하는 수준의 인산화된 AMPKα를 야기하였다(**도 14**). p-AMPKα/AMPKα의 비는 우롤리틴 A에 의한 처리에 대한 반응으로 용량-의존 방식으로 증가하였으며, 이는 4배 내지 10배가 넘는 유도 범위였다. 우롤리틴 A 처리는 또한 시험된 모든 용량에서 LC3-II/LC3-I 비(자가포식의 특징)에서의 유의미한 증가를 야기하였다. LC3-II/LC3-I 비는 시험된 용량에서 비히클-처리된 세포와 비교하여 처리된 세포에서 10배만큼 높게 증가하였다. 자가포식 과정에 따라, p62의 수준은 우롤리틴 A를 첨가함에 따라 감소하였다. 이들 결과는 자가포식을 유도하는 우롤리틴 A의 능력을 입증한다.

[2584] 우롤리틴에 의한 자가포식의 유도를 또한 포유동물 일차 간세포에서 입증하였다. 일차 간세포를 이전에 기재된 바와 같이, 7 내지 9주령 야생형 C57BL/6J 마우스로부터 상간 하대 정맥(supra-hepatic inferior vena cava)을 통한 관류에 의해 분리하였다(Ryu 등, 2011). 분리된 일차 간세포를 4.5 g/L 글루코오스, 10% 우태아 혈청, 0.1

mM NEAA, 10 mM HEPES 및 50 μg/mL 겐타마이신을 포함하는 배지 199에서 배양하였다. 그 다음, 이들 세포를 16시간 동안 10 μM, 20 μM 또는 50 μM의 우롤리틴 A로 처리한 후, 세포를 용해시키고, 웨스턴 블랏 분석을 준비하였다. 자가포식 관련된 단백질 LC3-I 및 II(Cell Signalling antibody #4108), p62(Cell Signalling antibody #5114), AMPKα(Cell Signalling antibody #2603), 및 p-AMPKα(Cell Signalling antibody #2531)에 대해 단백질 발현 수준을 조사하였다. 하우스키핑 단백질, HSP90(BD Transduction Laboratories antibody #610418) 수준을 로딩 대조군으로서 측정하였다.

[2585] 20 및 50 μM에서의 우롤리틴 A 처리는 인산화된 AMPKα의 증가된 수준을 야기하였고, 처리된 세포에서 p-AMPKα/AMPK-α는 대조군 세포에서 관찰된 p-AMPKα/AMPK-α의 비의 10배 넘게 증가하였다. 중요하게도, LC3-II 대 LC3-I의 비에서의 용량-의존적인 효과 및 증가가 자가포식의 특징인 우롤리틴 A에 의한 처리 후 관찰되었다(**도 15**). P62 단백질 수준은 우롤리틴 A에 대한 노출 후 감소되는 것으로 관찰되었다. p62에서의 감소와 더불어, LC3-II/LC3-I의 단백질 비에 대한 우롤리틴 A의 이러한 용량 효과는 포유동물 일차 간세포에서 자가포식을 유도하는 우롤리틴 A의 능력을 입증하며 일차 세포에서 우롤리틴의 일반적인 자가포식 활성을 입증한다.

[2586] **실시예 13**

[2587] **우롤리틴은 포유동물 세포에서 종간 자가포식을 유도한다**

[2588] 종간 근육 세포에서 자가포식을 유도하는 우롤리틴의 능력을 마우스 C2C12 근아세포 및 인간 일차 골격 근육 세포를 이용하여 조사하였다.

[2589] C2C12 근아세포를 4.5 g/L 글루코오스, 20% 우태아 혈청, 및 50 μg/mL 겐타마이신을 포함하는 둘베코 변형 이글 배지(DMEM)에서 배양하였다. 우롤리틴 A를 1 mM의 모액 중의 DMSO에 용해시켰다. 세포를 16시간 동안 10 μM, 20 μM, 및 50 μM의 우롤리틴 A의 최종 농도로 처리하였다. 대조군 세포를 동일한 기간 동안 동등한 최종 농도의 DMSO로 처리하고 미처리된 대조군으로 제공하였다.

[2590] 인간 일차 골격 근세포를 시험관내에서 배양하고 16시간 동안 10 μM, 20 μM, 및 50 μM을 포함하는 우롤리틴 A의 증가하는 농도에 노출시켰다. 인간 골격 근아세포를 DMEM 및 2% 말 혈청에서 성장시켰다. 대조군 세포를 동일한 기간 동안 동등한 최종 농도의 DMSO로 처리하고 미처리된 대조군으로 제공하였다.

[2591] 처리 말기에, 세포를 RIPA 버퍼로 용해시키고 SDS-PAGE에 적용하고 웨스턴 블랏에 의해 분석하였다. 자가포식-관련된 단백질 LC3-I 및 LC3-II(세포 신호전달 항체 #4108), p62(세포 신호전달 항체 #5114), AMPKα(Cell Signaling antibody #2603), 및 p-AMPKα(Cell Signaling antibody #2531)에 대해 단백질 발현 수준을 조사하였다. 하우스키핑 단백질, β-액틴(Cell Signaling Antibody #4967) 수준을 로딩 대조군으로서 측정하였다. 대표적인 결과가 **도 16** 및 **17**에 나타나 있다.

[2592] 마우스 C2C12 근육 세포(**도 16**) 및 인간 일차 근아세포(**도 17**) 모두에서, 우롤리틴 A 처리는 웨스턴 블랏에서 밴드의 밀도 변화에 의해 관찰된 바와 같이, p62의 수준 감소를 동반한, LC3-II 대 LC3-I의 비의 증가에 의해 확인된 바와 같은 자가포식의 용량-의존적 증가를 야기하였다. 또한, 인산화된 AMPKα(pAMPKα) 수준은 증가하였고, pAMPKα/AMPKα 비는 우롤리틴 A에 대한 노출에 대한 반응으로 몇 배 증가하였다.

[2593] **실시예 14**

[2594] **우롤리틴은 일차 세포에서 자가포식을 유도한다**

[2595] 인간 대동맥 내피 세포(HAOEC)는 정상 인간 대동맥으로부터 분리된 일차 내피 세포이다. 이들은 Cell Applications Inc.(CAI), San Diego, USA로부터 공급받아 European Collection of Cell Cultures(ECACC)로부터 두 번째 계대에서 냉동보존되었다. 세포를 해동시키고 37℃, 5% CO_2 가습된 인큐베이터에서, ECACC, 카탈로그 번호 06091509(CAI 번호 211-500)에 의해 제공된, 내피 세포 성장 배지와 함께 배양하고, 해동 24시간 후 배지를 바꾸었다. 내피 세포 성장 배지를 세포가 80% 밀집도에 도달할 때까지 격일로 바꾸었다. 그 다음 세포를 4개의 6웰 디쉬로 하위배양하고 밤새 배양 후 처리당 3웰로 16시간 동안 상이한 농도의 우롤리틴 A, 10 μM, 20 μM, 및 50 μM, 또는 DMSO 대조군으로 처리하였다. 대조군 세포를 동일한 기간 동안 동등한 최종 농도의 DMSO로 처리하고 미처리된 대조군으로 제공하였다.

[2596] 처리 말기에, 세포를 RIPA 버퍼로 용해시키고 SDS-PAGE에 적용하고 웨스턴 블랏에 의해 분석하였다. 자가포식-관련된 단백질 LC3-I 및 LC3-II(Cell Signaling antibody #4108), 및 p62(Cell Signaling antibody #5114)에 대해 단백질 발현 수준을 조사하였다. 하우스키핑 단백질, HSP90(BD Transduction Laboratories antibody

#610418) 수준을 로딩 대조군으로서 측정하였다. 대표적인 결과가 **도 18**에 나타나 있다.

[2597] 인간 일차 대동맥 내피 세포(**도 18**)에서, LC3-II 대 LC3-I의 비가 50 μM의 우롤리틴 A에서 3배 유도만큼 증가한 것에 의해 확인된 바와 같이, 우롤리틴 A 처리는 자가포식의 용량-의존적 증가를 야기하였는데, 이는 또한 웨스턴 블랏에서의 밴드의 밀도 변화에 의해 관찰된 바와 같이, p62의 수준 감소를 또한 동반하였다. 이들 결과는 우롤리틴이 내피 세포에서 자가포식을 증가시킨다는 것을 명확히 보여준다.

[2598] **실시예 15**

[2599] **우롤리틴은 포유동물에서 자가포식을 유도한다**

[2600] 생체내에서 자가포식을 유도하는 우롤리틴 A의 능력을 결정하기 위해, 건강한 10주령 C57BL/6J 마우스를 표준 설치류 식이 또는 마우스에게 전달된 55 mg/kg/일의 복용에 도달하도록 음식과 혼합된 우롤리틴 A를 함유하는 식이 중 하나로 처리하였다. 우롤리틴 A에 의한 처리 8주 후, 마우스를 희생시키고, 각 동물의 간을 수술로 분리하였다. 그리고 나서, 분리된 간을 세포용해 버퍼에 두어 웨스턴 블랏 분석을 준비하였다.

[2601] 자가포식 관련된 단백질 LC3-I 및 LC3-II(Cell Signaling antibody #4108), p62(Cell Signaling antibody #5114), AMPKα(Cell Signaling antibody #2603), 및 p-AMPKα(Cell Signaling antibody #2531)에 대해 단백질 발현 수준을 조사하였다. 하우스키핑 단백질, HSP90(BD Transduction Laboratories antibody #610418) 수준을 로딩 대조군으로서 측정하였다. 웨스턴 블랏에서 각 레인은 단일 마우스의 간에 대한 단백질 샘플을 나타내며, 많은 처리된 동물 대비 효과의 관찰을 허용한다.

[2602] 동물 챠우 식이 내로 혼합된 55 mg/kg/d의 경구 용량에서의 우롤리틴 A 처리는 경구 소비 후 건강한 마우스 간에서, 인산화된 AMPKα(pAMPKα)의 증가된 수준, 뿐만 아니라, 자가포식의 특징인 LC3-II 대 LC3-I의 비의 증가를 야기하였다(**도 19**). 경구 처리에 의해 유도된 자가포식의 증가는 LC3-II/LC3-I의 비를 기준으로 대조군 미처리된 마우스 대비 평균적으로 대략 400%인 것으로 관찰되었다. p62 단백질 수준은 또한 우롤리틴 A 처리로 감소하였다. 이들 결과는 경구 소비 후 포유동물 세포 및 조직에서 자가포식을 유도하는 우롤리틴 A의 능력을 입증한다.

[2603] **실시예 16**

[2604] **우롤리틴 A는 포유동물에서 운동 활동을 증가시킨다**

[2605] 포유동물에서 활동 및 근육 기능에 대한 우롤리틴 A 처리의 효과를 조사하기 위해, 10-주령 C57BL/6J 마우스를 표준 설치류 식이 또는 마우스에 전달된 55 mg/kg/일의 복용에 도달하도록 음식과 혼합된 우롤리틴 A를 함유하는 식이 중 하나로 처리하였다. 우롤리틴 A에 의한 처리 11주 후, 직경 23cm 러닝 휠을 각 마우스의 우리에 두었다. 20분 간격으로 5일 기간 동안 자발적인 운동 활동을 측정하여, 운동 활동의 24시간 주기 리듬을 포획하였다.

[2606] 우롤리틴 A 처리는 매일 마우스가 움직인 거리를 유의미하고 지속적으로 증가시켰다(**도 20**). 초기 3일 동안 우롤리틴 A 처리된 동물은 움직인 누적 거리에서 미처리된 대조군 대비 25%의 증가를 나타내었다. 이 차이는 시험된 최종 2일에 29%까지 더 증가하였다. 이들 결과는 포유동물에서 운동 활동을 증가시키는 우롤리틴 A 처리의 능력을 입증한다. 명확한 운동 효과가 관찰되었으며, 여기서 우롤리틴 A가 투여된 마우스는 이들의 자발적인 달리기 활동이 증가하였을 뿐만 아니라 시간에 따라 증가하였다. 추가로, 이것은 상기 이점이 경시적으로 지속된다는 것을 입증한다.

[2607] **실시예 17**

[2608] **우롤리틴 A는 나이든 포유동물에서 운동 활동을 개선한다**

[2609] 나이든 포유동물에서 운동 활동에 대한 우롤리틴 A 처리의 효과를 조사하기 위해, 17월령 C57BL/6J 마우스를 고지방 설치류 식이 또는 마우스에게 전달된 50 mg/kg/일의 복용에 도달하도록 음식과 혼합된 우롤리틴 A를 함유하는 고지방 설치류 식이 중 하나로 처리하였다.

[2610] 우롤리틴 A에 의한 처리 30주 후, 마우스를 개별적으로 집안에 가두고, 23 cm 직경 러닝 휠을 각 마우스의 우리 안에 두었다. 2일 동안 연속적으로 자발적인 운동 활동을 측정하여, 운동 활동의 24시간 주기 리듬을 포획하였다. 나중에, 마우스를 그의 집우리로 되돌려보냈다.

[2611] 마우스는 1일에 활동 휠의 존재에 익숙하게 되었다. 활동 뿐만 아니라 근육 기능에 대한 우롤리틴 A 처리의 효

과를 측정하기 위해, 2일의 피크 달리기 기간(어두운 상) 동안 동물이 움직인 누적 거리를 측정하였다. **도 21**에 나타난 바와 같이, 우롤리틴 A 처리는 고지방 식이를 섭취한 처리된 나이든 마우스에서 누적 거리 달리기에서 57%의 증가($p<0.05$)를 야기하였다. 이것은 노화 동안 자발적인 활동 및 달리기에 대한 우롤리틴의 긍정적인 이점을 보여준다. 이것은 노화 집단에의 우롤리틴 전달이 운동 활동 및 달리기 능력을 개선하고 관찰된 자연적인 하락을 막는데 도움을 줄 것이라는 증거를 제공한다.

[2612] **실시예 18**

[2613] **우롤리틴 A는 나이든 포유동물에서 근육 강도를 개선한다**

[2614] 나이든 포유동물에서 근육 기능에 대한 우롤리틴 A 처리의 효과를 조사하기 위해, 17월령 C57BL/6J 마우스를 고지방 설치류 식이 또는 마우스에게 전달된 50 mg/kg/일의 복용에 도달하도록 음식과 혼합된 우롤리틴 A를 함유하는 고지방 설치류 식이 중 하나로 처리하였다.

[2615] 우롤리틴 A에 의한 처리 26주 후, 마우스를 대상으로 그립 시험에 의해 신경근육 기능을 평가하였다. 그립 시험을 이용하여, 마우스의 앞다리 쥐는 강도를 측정할 수 있다. 마우스를 그리드에 두어 이들의 앞발이 지지대를 움켜쥘 수 있게 하였다. 쥐는 강도를 측정하기 위해, 마우스가 그리드를 더 이상 잡지 못할 때까지 센서 축 내에서 뒤로 끌어당긴다.

[2616] 대표적인 결과가 **도 22**에 제시되어 있다. 우롤리틴 A를 받은 마우스는 미처리된 마우스보다 더 큰 그립 강도를 나타내었다.

[2617] **실시예 19**

[2618] **우롤리틴 A는 나이든 포유동물에서 이동 활동을 개선한다**

[2619] 이동 활동은 또한 적외선 검출을 이용하여 동물 움직임을 측정함으로써 평가될 수 있다. 나이든 동물에서 자발적인 이동 활동에 대한 우롤리틴 A의 효과를 결정하기 위해, 16월령 C57BL/6J 마우스를 표준 설치류 식이 또는 마우스에게 전달된 50 mg/kg/일의 복용에 도달하도록 음식과 혼합된 우롤리틴 A를 함유하는 고지방 설치류 식이 중 하나로 처리하였다. 우롤리틴 A 처리 34주 후, 마우스를 운동 활동 관찰 시스템인 TSE 시스템에 두었다. 적외선 전달자 및 수신자를 x, y, 및 z 축에 둔다. 마우스의 통행에 의한 x, y 축에서의 적외선 빔의 중단은 수평 동작(보행)의 측정을 허용한다. 마우스에 의한 z 축에서의 적외선 빔의 중단은 뒷발로 서기 행동의 측정을 허용한다. 각 빔 중단은 하나의 계수가 기록되게 한다. 마우스에서 가장 높은 활동의 시간에 해당하는 12시간 암 주기 동안 관찰된 총 계수를 각 동물에 대해 합산하였다.

[2620] **도 23**은 우롤리틴 A로 처리된 나이든 마우스가 보행에서 14% 증가 및 뒷발로 서기에서 14% 증가를 나타내었음을 보여준다. 이들 결과는 나이든 동물에서 이동도를 증가시키는 우롤리틴 A의 능력을 입증한다.

[2621] **실시예 20**

[2622] **우롤리틴 A는 나이든 포유동물에서의 골격 근육에서 자가포식을 증가시킨다**

[2623] 처리 34주 후, 실시예 19로부터의 마우스를 희생시키고, 장기를 수집하였다. 웨스턴 블랏 분석을 이용하여 자가포식 마커 LC3 및 p62의 비의 변화를 평가함으로써 비복근을 대상으로 자가포식의 존재를 평가하였다. 각 레인은 개체 마우스로부터의 근육 샘플에 해당한다. 대표적인 결과가 **도 24**에 나타나 있다. LC3-II/LC3-I 비는 미처리된 마우스의 근육 대비 우롤리틴 A(UA)-처리된 마우스에서 증가하였다. 이것은 미처리된 마우스 대비 UA 처리된 마우스의 근육에서의 p62의 수준 감소를 동반하였다. 마우스의 근육에서 LC3 및 p62의 수준에서의 이들 변화는 자가포식의 수준 증가가 일어나는 것과 일치한다. 이것은 우롤리틴 A의 경구 투여가 근육을 포함하는, 장기 수준에서 자가포식을 야기한다는 것을 입증한다. 그의 식이에서 UA를 받은 마우스는 또한 p-AMPKα/AMPKα의 비의 증가에 의해 관찰된 바와 같이 그의 근육에서 AMPK의 증가 활성화를 나타내었다.

[2624] **실시예 21**

[2625] **우롤리틴은 마우스 근육 세포에서 자가포식을 유도한다**

[2626] 마우스 근육 세포에서 자가포식을 유도하는 우롤리틴 A의 능력을 결정하기 위해, 미분화된 C2C12 마우스 근아세포를 T25 플라스크에 시딩하고 밤새 배양하였다. 세포를 37℃에서 5% CO_2에서 배양하였다. 이들 세포를 24시간 동안 DMSO의 0.1% 용액에 용해된 우롤리틴 - 우롤리틴 A(UA), 우롤리틴 B(UB), 우롤리틴 C(UC) 또는 우롤리틴 D(UD) 중 하나로 처리하였다. 한 가지 실험에서, UA, UB, UC 및 UD를 C2C12 근아세포 처리에 대해 100 μM의 농

도로 투여하였다. 별개의 연구에서, C2C12 근아세포를 증가하는 농도의 UA(10 μM, 50 μM 및 100 μM)에서 배양하였다. 각 실험의 경우, 대조군 배양물을 동일한 기간 동안 0.1 % DMSO로 처리하고 미처리된 대조군으로서 제공하였다. 최종 30분의 배양에서, 용해소체 분해 억제제를 배양물에 첨가하였다. 그리고 나서, 세포를 포스페이트 완충 용액으로 세정한 다음, 트립신 효소의 1% 용액으로 처리하여 세포 배양 디쉬로부터 부착성 세포를 제거하였다. 그 다음 내부 세포성 단백질을 항체 처리에 접근가능하게 하기 위해 세포를 EMD 밀리포어 선택적 투과 시약으로 처리하여 세포를 투과시켰다. 그 다음 세포를 키트 프로토콜(EMD Millipore FlowCellect™ Autophagy LC3 Antibody-based Assay Kit(Cat no. FCCH100171))에 따라 LC3B에 대한 항체와 함께 배양하였다. 그 다음 세포를 세정하고 키트 분석 버퍼에 재현탁시켰다. 그리고 나서, 수득한 세포를 흐름 세포분석기를 통과시키고 다양한 처리를 위해 C2C12 세포에서 LC3B의 수준을 측정하기 위해 LC3B-FITC 형광을 정량화하였다. 세포가 자가포식을 겪을 때, 그들의 LC3-II의 세포내 수준은 증가되며, 이는 이 방법에 의해 검출된다. 이 자가포식은 LC3B의 형광 항체 라벨링에 의해 검출될 수 있으며, 이는 유세포측정을 이용하여 정량적으로 측정될 수 있다. 세포성 자가포식의 증가는 LC3B FITC의 히스토그램에서의 증가 신호에 의해 반영된다.

[2627] C2C12 세포의 우롤리틴 A 처리는 용량 의존적인 LC3B 발현의 증가를 야기하며(**도 25**), 이는 용량-의존 방식(10 μM, 50 μM 및 100 μM)으로 마우스 근육 세포에서 자가포식을 유도하는 우롤리틴 A의 능력을 입증한다. 별개의 연구에서, 자가포식의 유도가 또한 24시간의 처리 후 100 μM에서 우롤리틴 A에 의한 처리(UA), 우롤리틴 B(UB), 우롤리틴 C(UC) 및 우롤리틴 D(UD) 후 C2C12 마우스 근아세포에서 관찰되었다(**도 26**). UA, UB, UC 및 UD와의 배양은 모두 히스토그램의 양성 변화에 의해 나타난 바와 같이 LC3B의 증가 신호를 야기하였다. 이 데이타는 포유동물 근아세포에서 자가포식을 유도하는 화합물의 계열로서 우롤리틴의 능력을 입증한다.

[2628] **실시예 22**

[2629] **우롤리틴 및 우롤리틴 전구체의 합성**

[2630] 본 발명의 우롤리틴 화합물의 예는 화합물 1 내지 16으로서 **도 27**에 나타나 있다. 본 발명의 우롤리틴 전구체의 예는 화합물 17 내지 25로서 **도 27**에 나타나 있다.

[2631] **도 28**은 본 발명에서 그의 치료 용도를 가능하게 하는 화합물 1 내지 25를 합성하는 방법을 기술한다. 몇 개의 화학적 반응이 보존되며, 세부사항은 반응 A, B, C 및 D로서 하기에 제공되어 있다.

[2632] **반응 A**

[2633] 염화옥살릴 (1 당량) 및 디메틸포름아미드 (cat.)을 디클로로메탄 중 벤조산 (1 당량)의 서스펜션에 부가했다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에서 농축했다. 잔여물을 디클로로메탄에서 즉시 용해시키고 0 ℃로 냉각했다. 페놀 (1.1 당량) 및 트리에틸아민 (1.5 당량)을 연속하여 부가하고 혼합물을 5 분 동안 교반했다. 아세토니트릴을 마지막으로 부가하고 수득한 용액을 16 시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 염화암모늄의 포화 용액의 부가로 켄칭하고 층들을 분리했다. 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하고 조합된 유기 층들을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축했다. 조 물질을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[2634] **반응 B**

[2635] 아세트산나트륨 (2 당량), (*S*)-Phos (0.1 당량) 및 팔라듐 디아세테이트 (0.1 당량)을 디메틸아세트아미드 중 에스테르 (1 당량)의 용액에 연속하여 아르곤 분위기 하에서 부가했다. 반응 혼합물을 130 ℃에서 3 일 동안 교반했다. 반응을 물의 부가로 켄칭하고 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 층들을 염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에서 농축했다. 잔여 디메틸아세트아미드를 히크만 장치를 사용하여 제거했다. 잔여물을 실리카겔상 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

[2636] **반응 C**

[2637] 붕소 트리브로마이드 (메톡시 모이어티에 의한 1.25 당량)을 클로로포름 중 보호된 우롤리틴 (1 당량)의 용액에 부가했다. 그 다음 혼합물을 60 ℃까지 가열하고 4 일 동안 교반했다. 반응을 메탄올의 부가로 켄칭하고 혼합물을 증발 건조했다. 잔여물을 C18 상 칼럼 크로마토그래피로 정제했다.

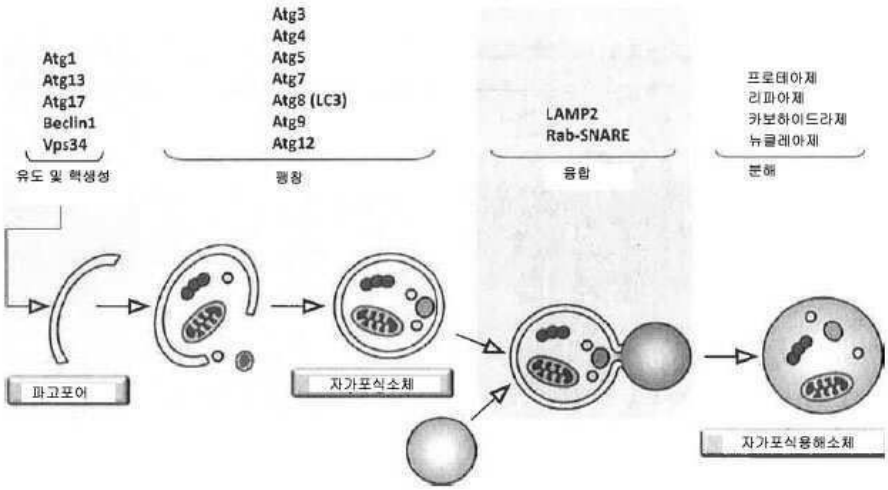
[2638] **반응 D**

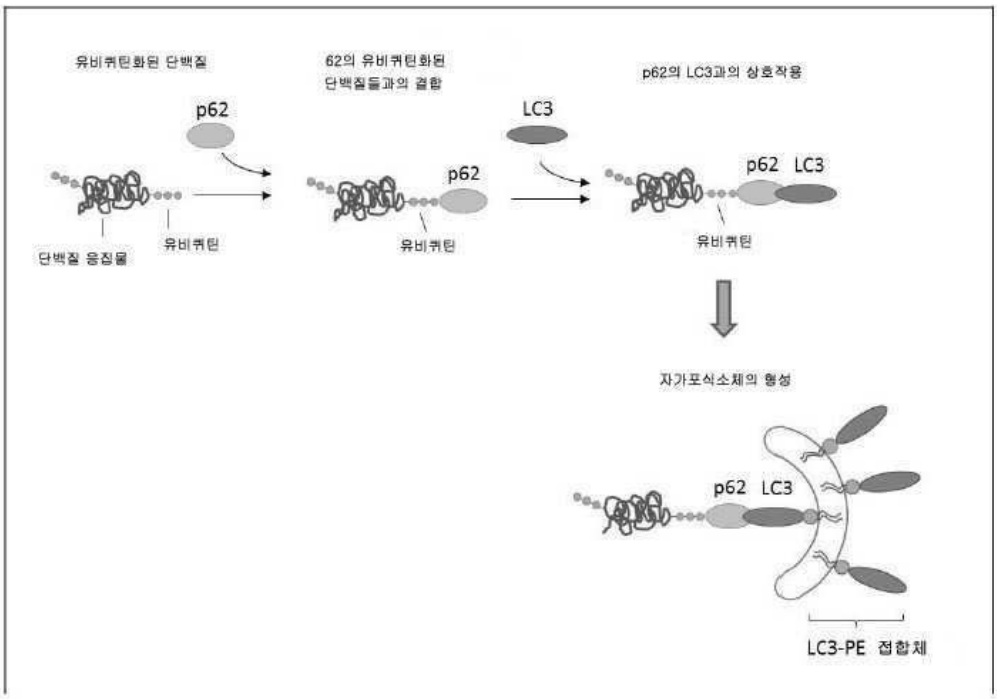
[2639] 물 중 디페놀 (2 당량), 브로모벤조산 (1 당량) 및 NaOH (2.2 당량)의 혼합물을 환류에서 가열하고 2 시간 동안 교반했다. 물 및 CuSO4・5H2O (0.1 당량)을 부가하고 혼합물을 환류 하에서 추가 1 시간 동안 교반했다. 그 다

음 반응을 실온으로 냉각하고 침전물을 유리 프릿 상에서 여과했다 (기공도 4). 그 다음 생성물을 무수 에탄올에서 용해시키고 농축하여 물을 제거했다. 잔여물을 뜨거운 메탄올에서 용해시키고 종이 상에서 여과했다.

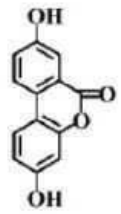
도면

도면1

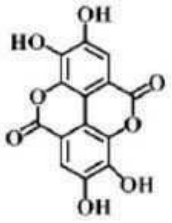




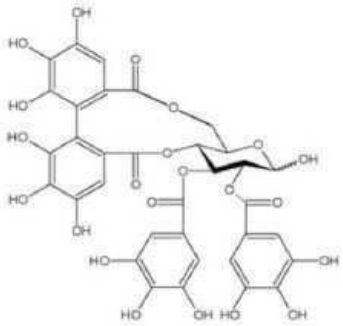
도면2



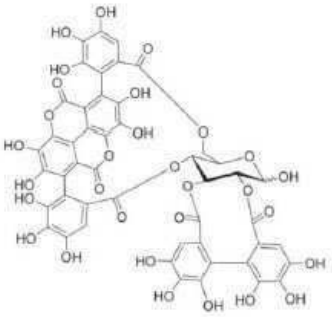
우룰리틴 A (UA)



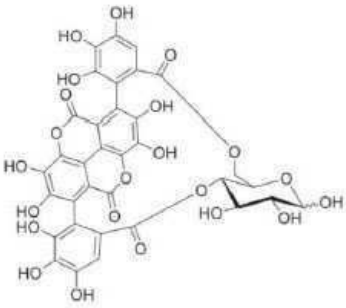
엘라직산 (EA)



텔리마그란딘 (TL)

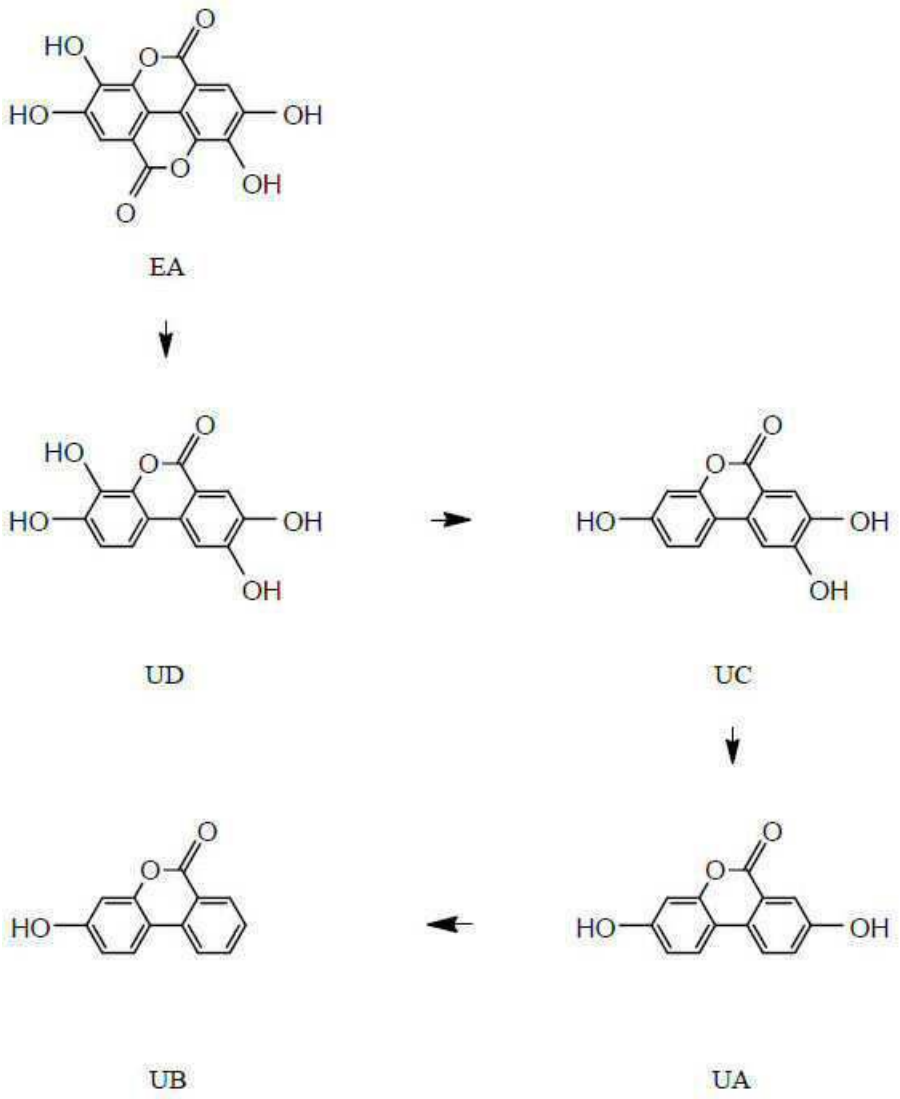


푸니칼라긴 (PA)

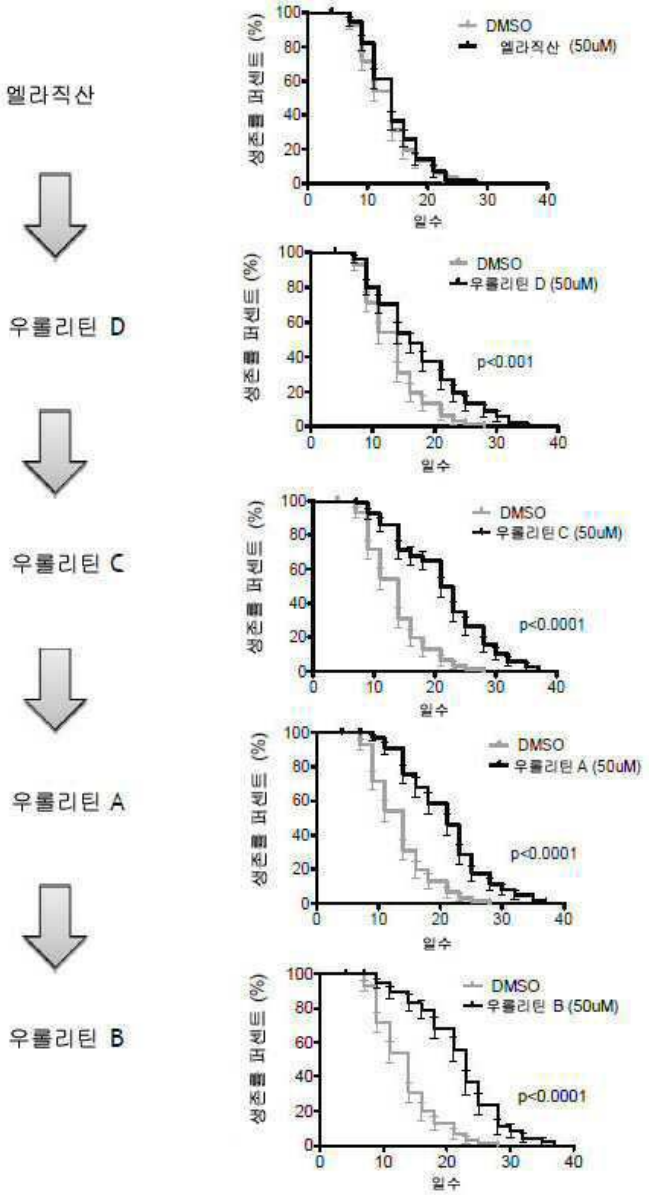


푸니칼린 (PB)

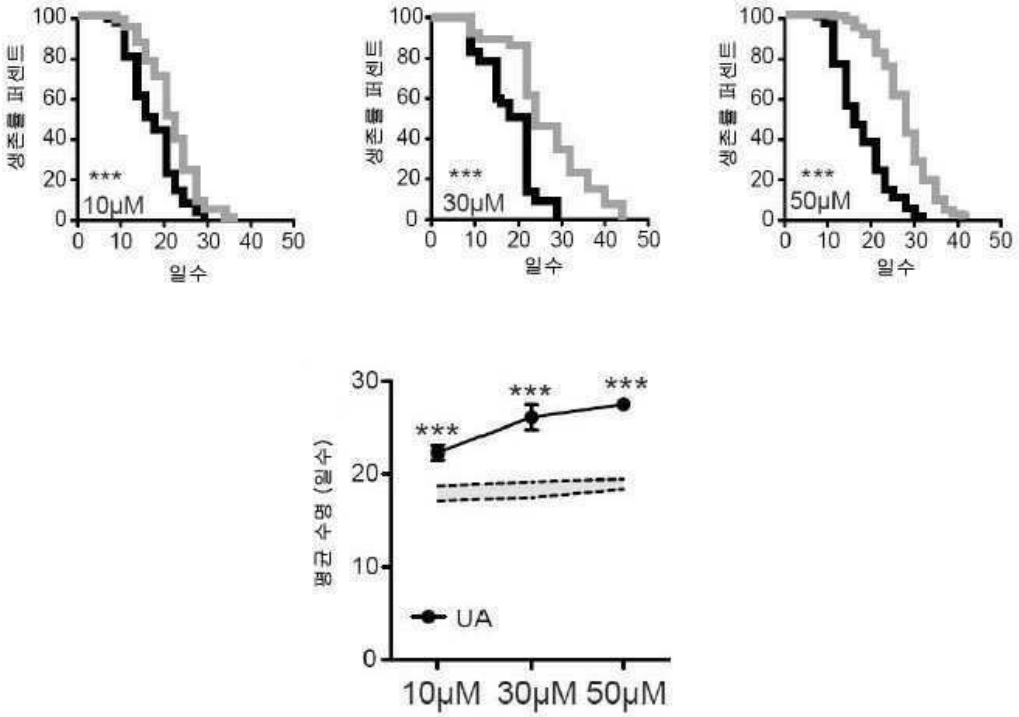
도면3



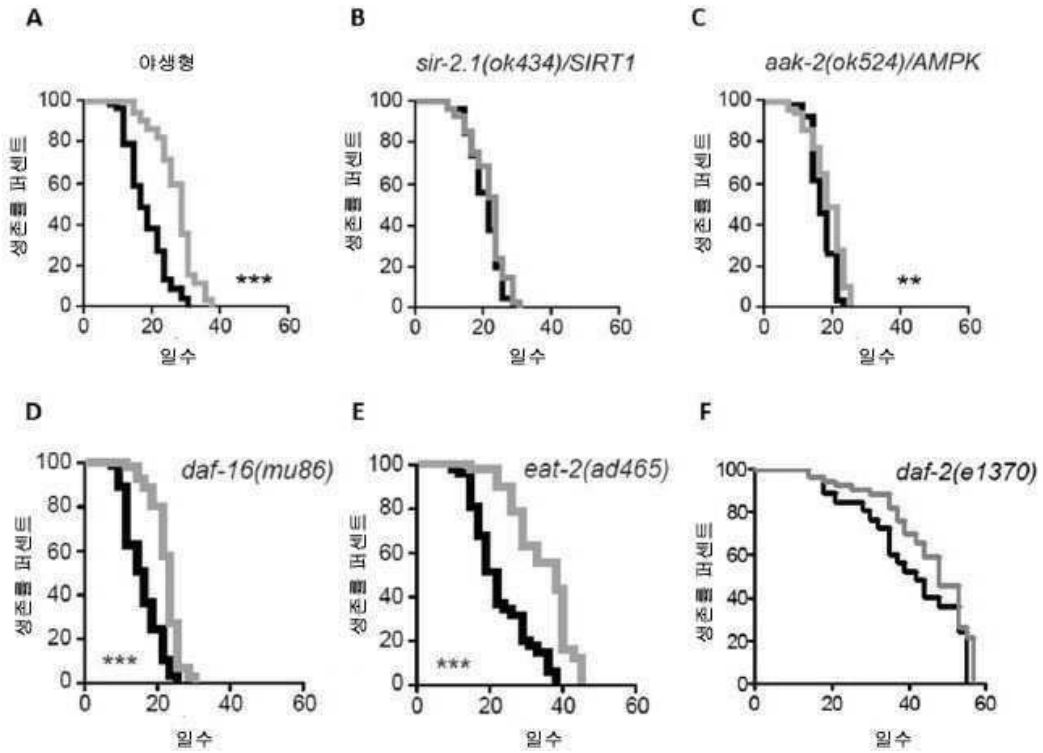
도면4


엘라직산
우롤리틴 D
우롤리틴 C
우롤리틴 A
우롤리틴 B
생존률 퍼센트 (%)
일수
DMSO
엘라직산 (50uM)
우롤리틴 D (50uM)
우롤리틴 C (50uM)
우롤리틴 A (50uM)
우롤리틴 B (50uM)
p<0.001
p<0.0001
p<0.0001
p<0.0001

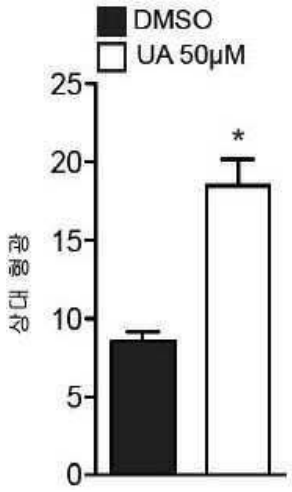
도면5


생존률 퍼센트
일수
10μM
30μM
50μM
***
평균 수명 (일수)
UA
10μM 30μM 50μM

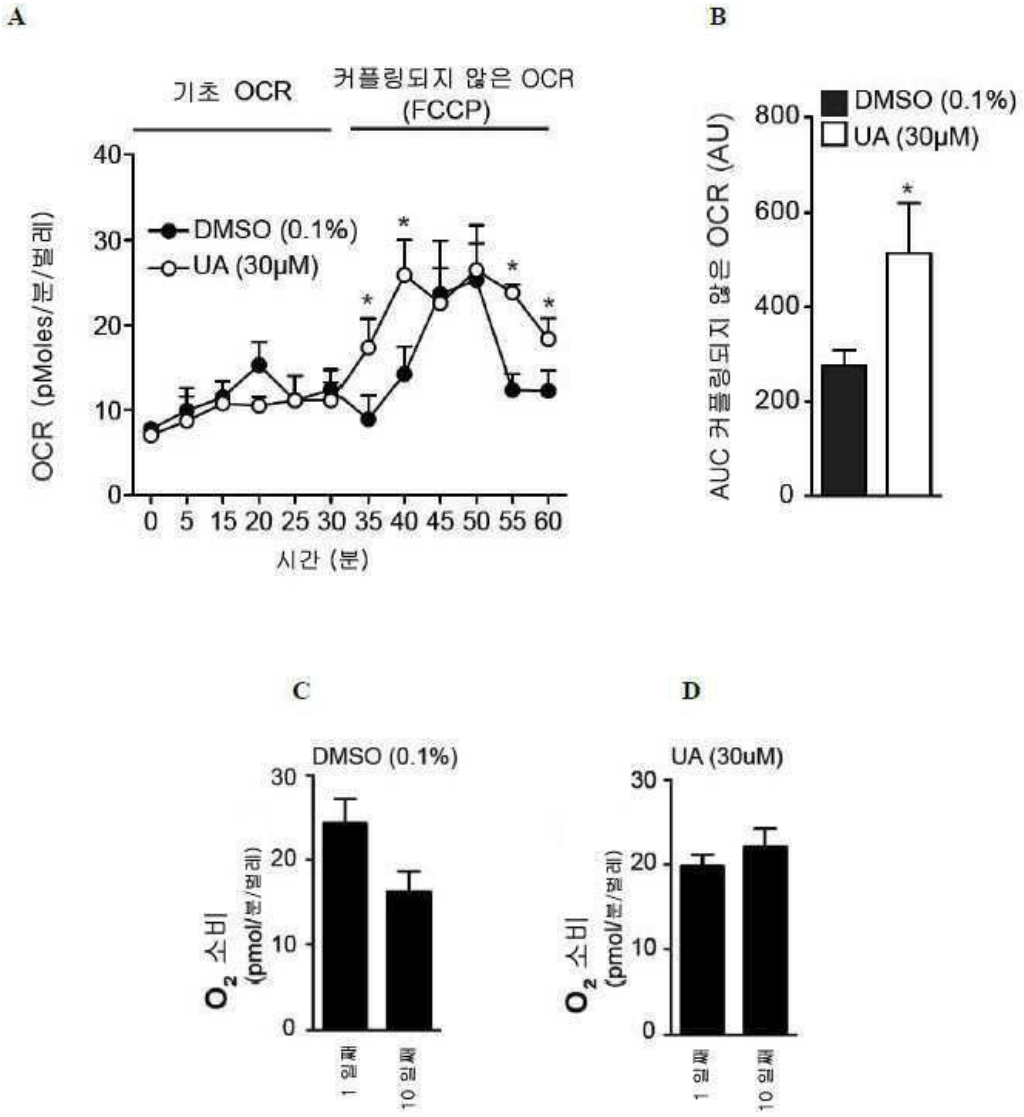
도면6


A
야생형
B
sir-2.1(ok434)/SIRT1
C
aak-2(ok524)/AMPK
D
daf-16(mu86)
E
eat-2(ad465)
F
daf-2(e1370)
생존률 퍼센트
일수
***
**

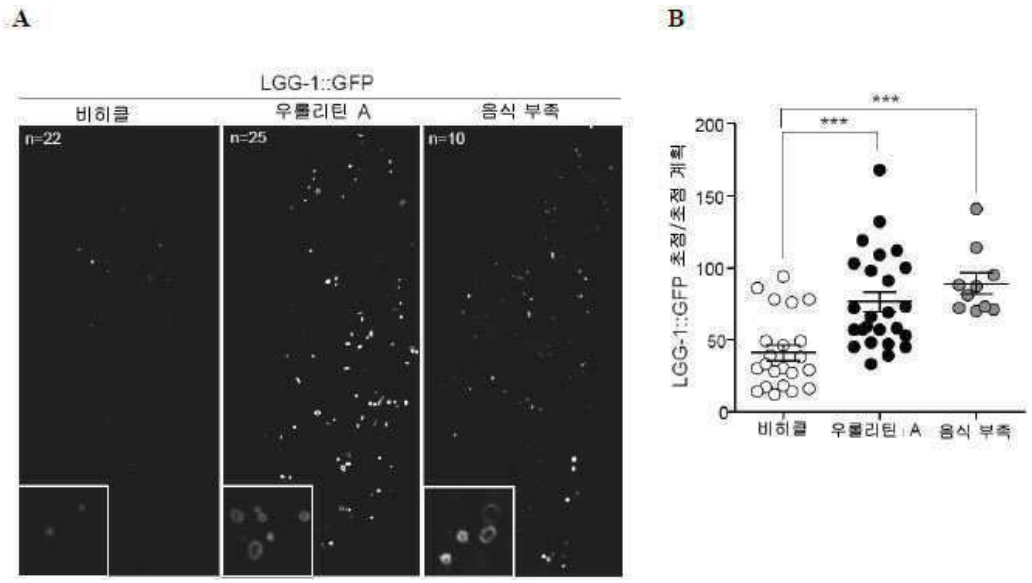
도면7


DMSO
UA 50μM
상대 형광
25
20
15
10
5
0
*

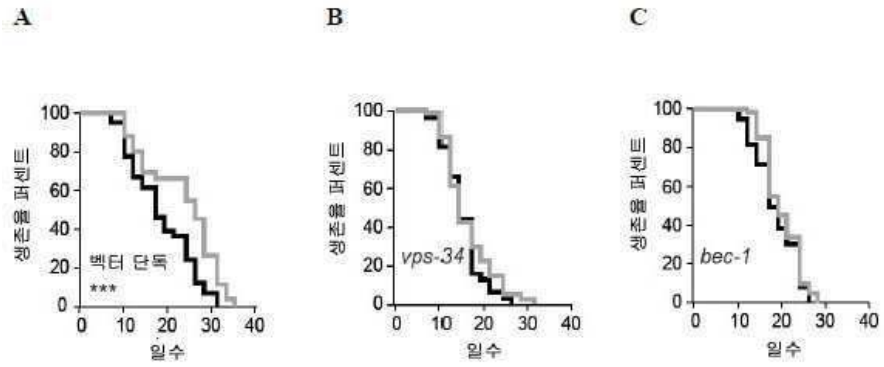
도면8


A
기초 OCR
커플링되지 않은 OCR
(FCCP)
DMSO (0.1%)
UA (30μM)
OCR (pMoles/분/벌레)
시간 (분)
B
DMSO (0.1%)
UA (30μM)
AUC 커플링되지 않은 OCR (AU)
C
DMSO (0.1%)
O2 소비 (pmol/분/벌레)
1 일째
10 일째
D
UA (30uM)
O2 소비 (pmol/분/벌레)
1 일째
10 일째

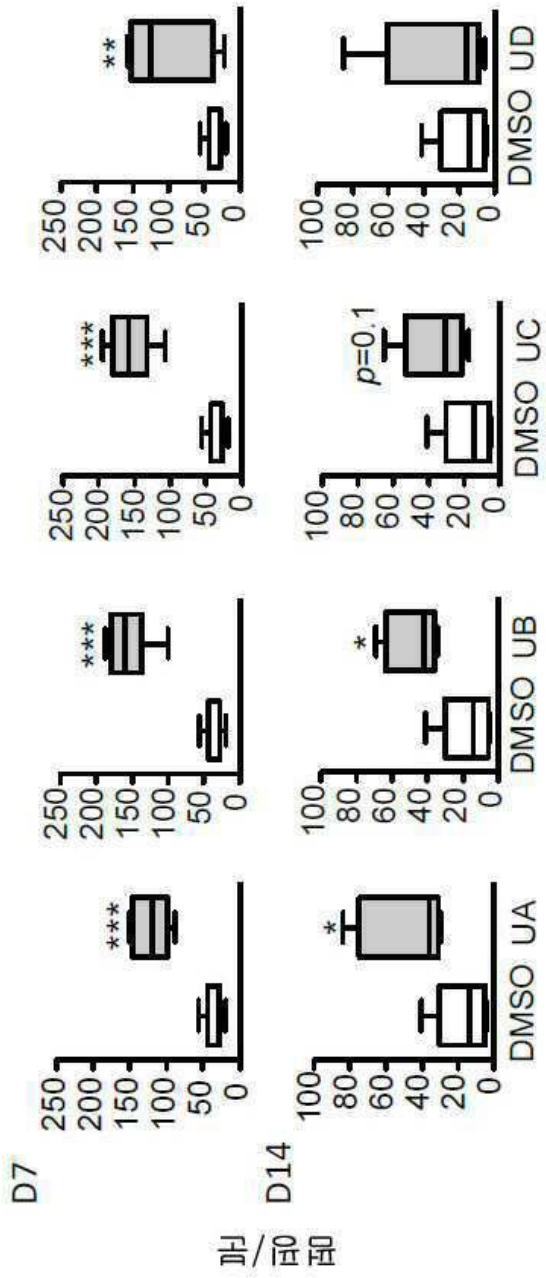
도면9


A
LGG-1::GFP
비히클
우롤리틴 A
음식 부족
n=22
n=25
n=10
B
LGG-1::GFP 초점/초점 계획
***
***
200
150
100
50
0
비히클
우롤리틴 A
음식 부족

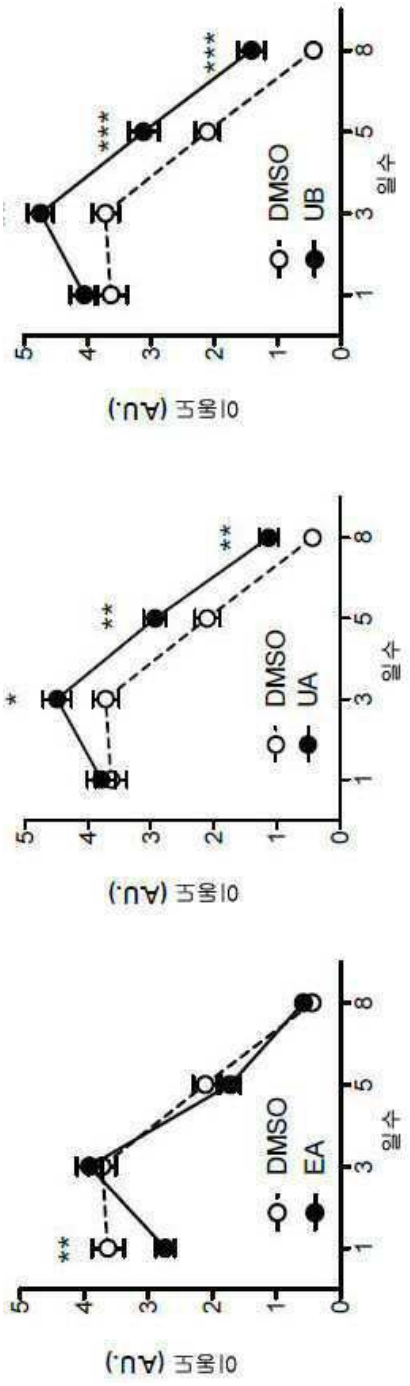
도면10


A
B
C
생존율 퍼센트
일수
벡터 단독
***
vps-34
bec-1
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40

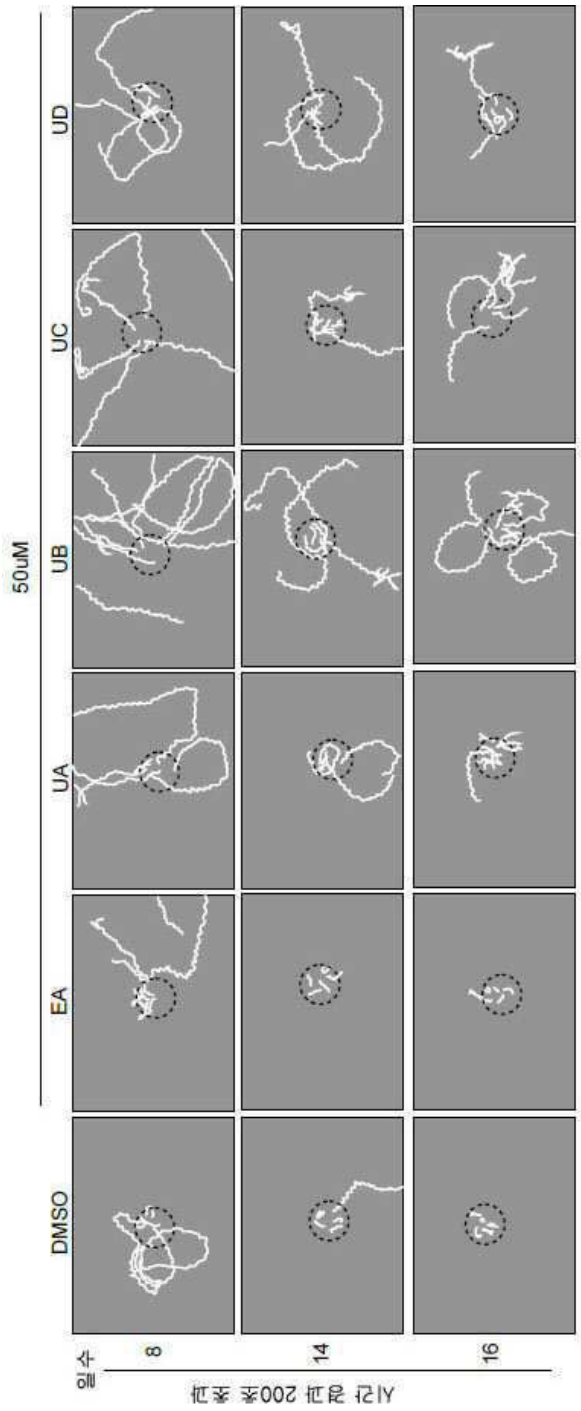
도면11


D7
D14
면역/대
250
200
150
100
50
0
100
80
60
40
20
0
***
*
**
p=0.1
DMSO UA
DMSO UB
DMSO UC
DMSO UD

도면12

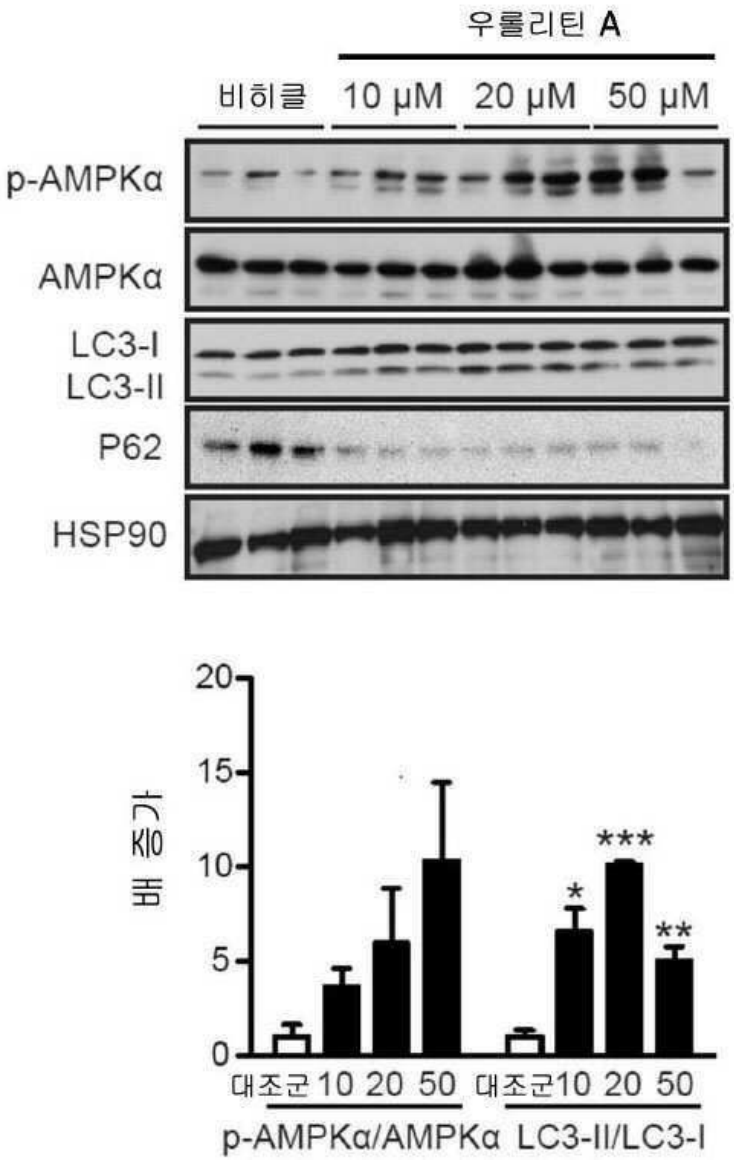


도면13



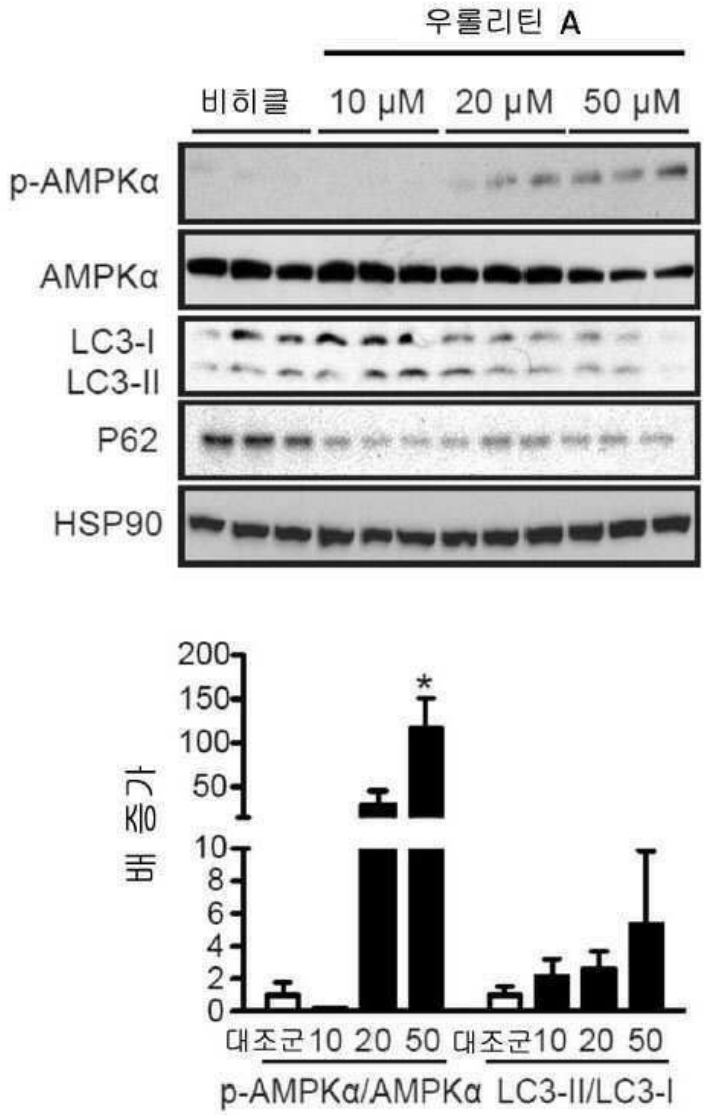
도면14

방식 K 세포

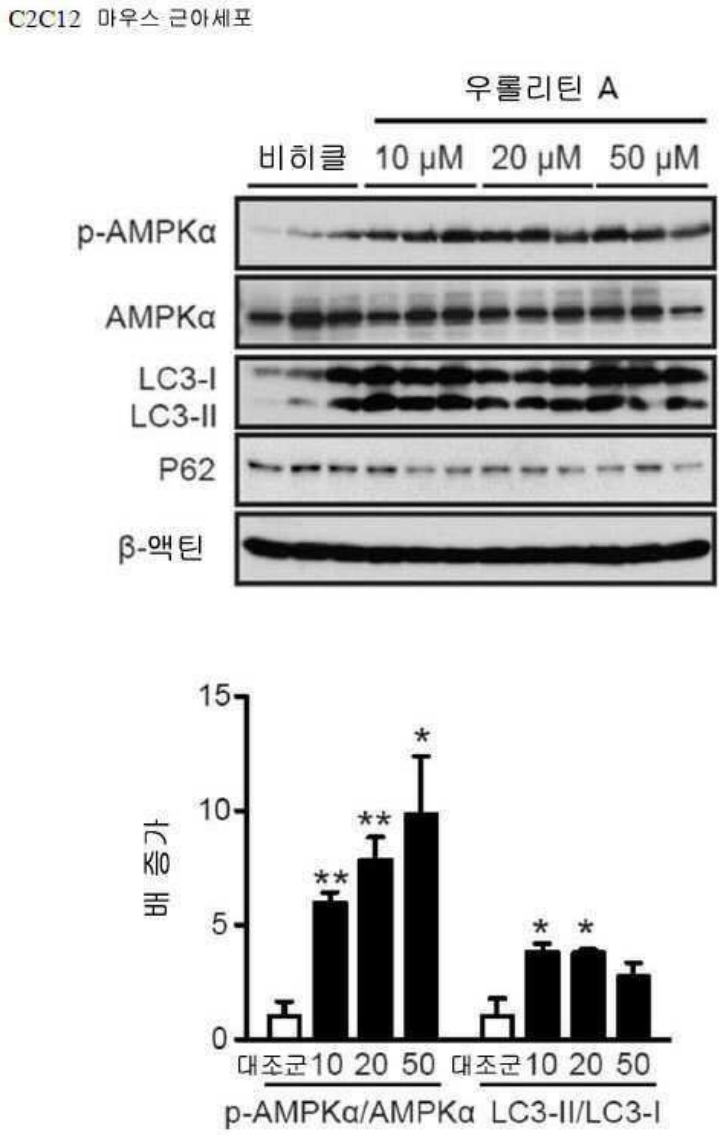

우롤리틴 A
비히클
10 μM
20 μM
50 μM
p-AMPKα
AMPKα
LC3-I
LC3-II
P62
HSP90
배 증가
20
15
10
5
0
*
***
**
대조군 10 20 50 대조군10 20 50
p-AMPKα/AMPKα LC3-II/LC3-I

도면15

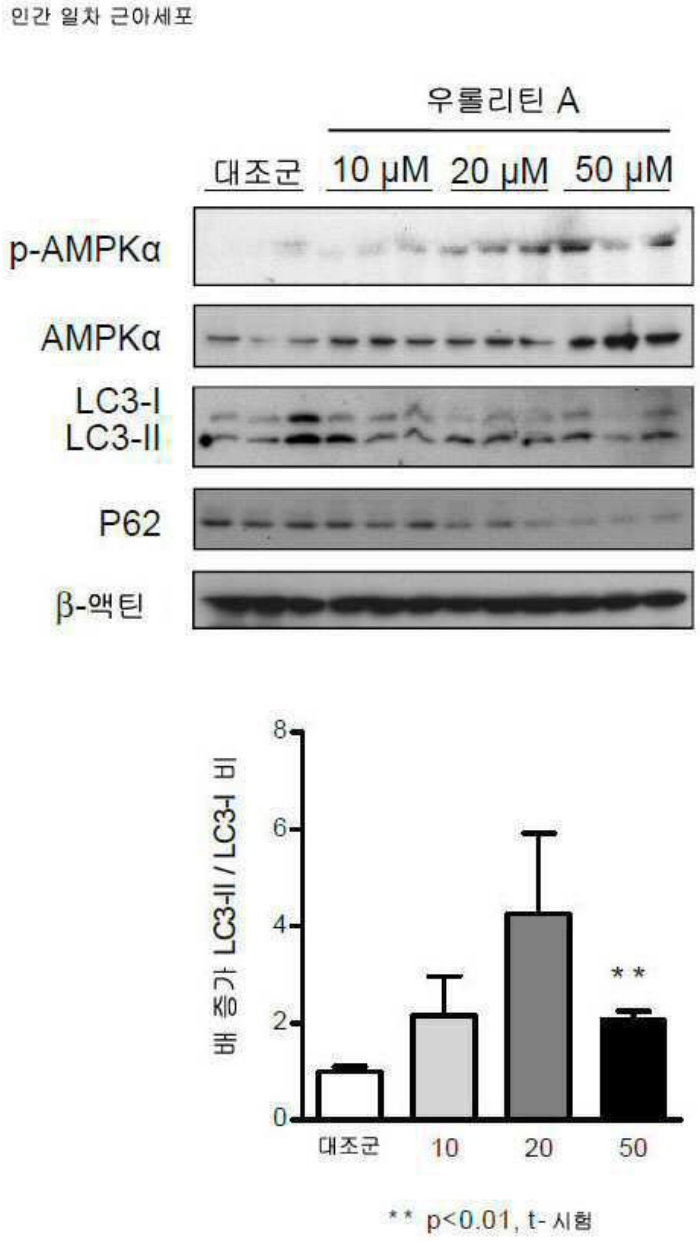
일차 간세포


우롤리틴 A
비히클
10 μM
20 μM
50 μM
p-AMPKα
AMPKα
LC3-I
LC3-II
P62
HSP90
200
150
100
50
10
8
6
4
2
0
*
배 증가
대조군 10 20 50 대조군 10 20 50
p-AMPKα/AMPKα
LC3-II/LC3-I

도면16

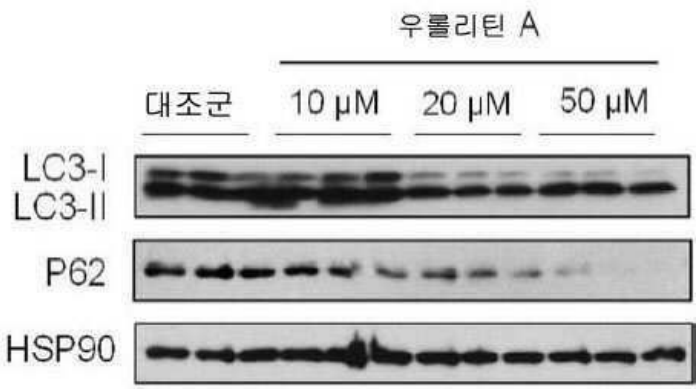

C2C12 마우스 근아세포
우롤리틴 A
비히클
10 μM
20 μM
50 μM
p-AMPKα
AMPKα
LC3-I
LC3-II
P62
β-액틴
15
10
5
0
배 증가
**
**
*
*
*
대조군 10 20 50 대조군 10 20 50
p-AMPKα/AMPKα
LC3-II/LC3-I

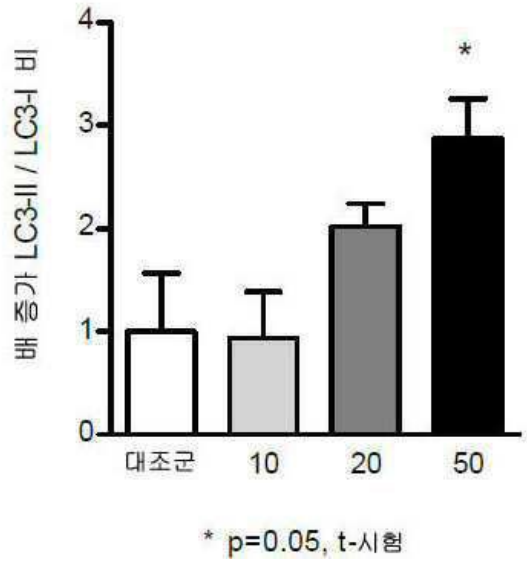
도면17


인간 일차 근아세포
우롤리틴 A
대조군
10 μM
20 μM
50 μM
p-AMPKα
AMPKα
LC3-I
LC3-II
P62
β-액틴
배 증가 LC3-II / LC3-I 비
8
6
4
2
0
대조군
10
20
50
* *
** p<0.01, t-시험

도면18

인간 일차 대동맥 내피 세포

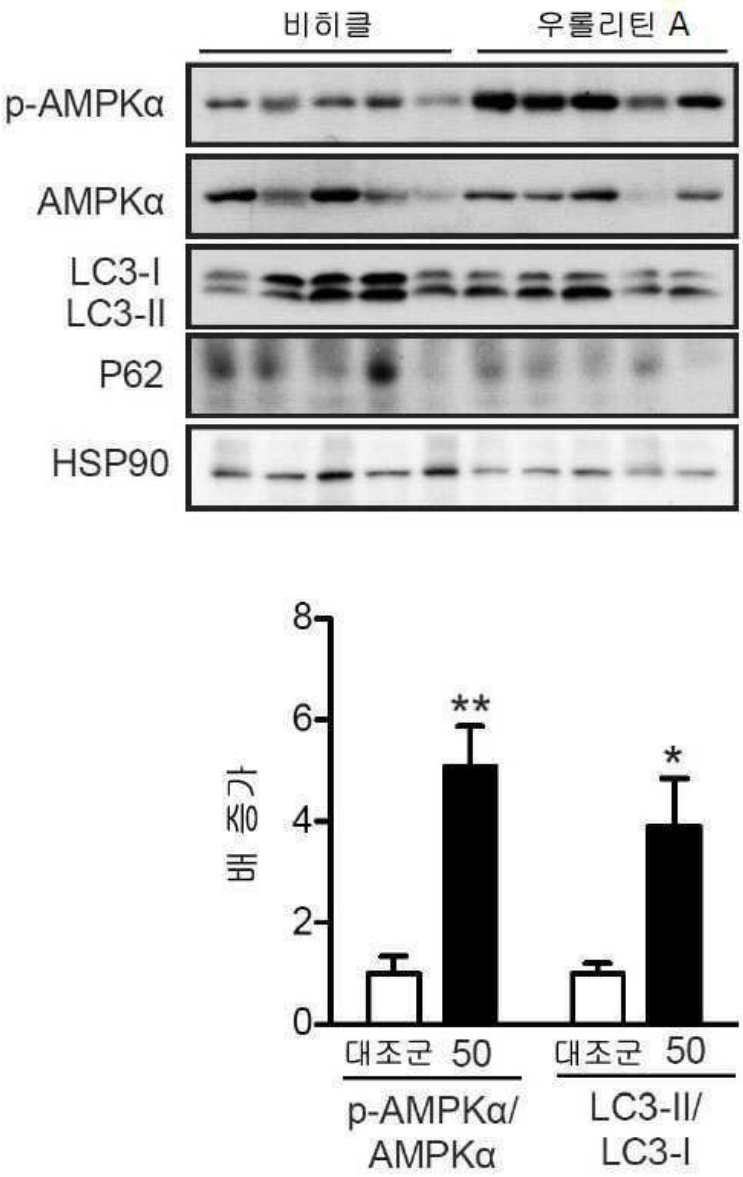




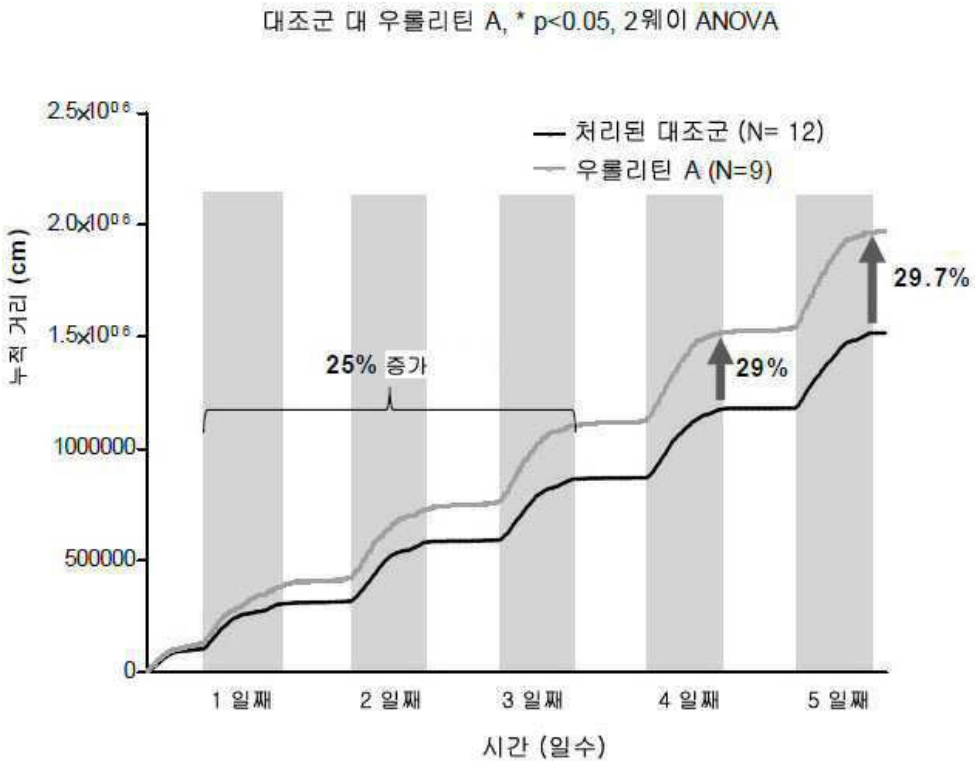
* p=0.05, t-시험

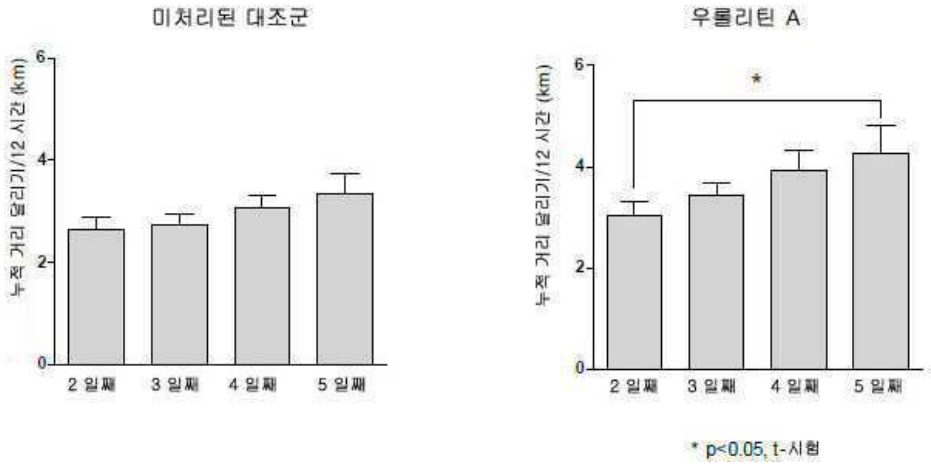
도면19

우롤리틴 A 처리 다음의 마우스 간

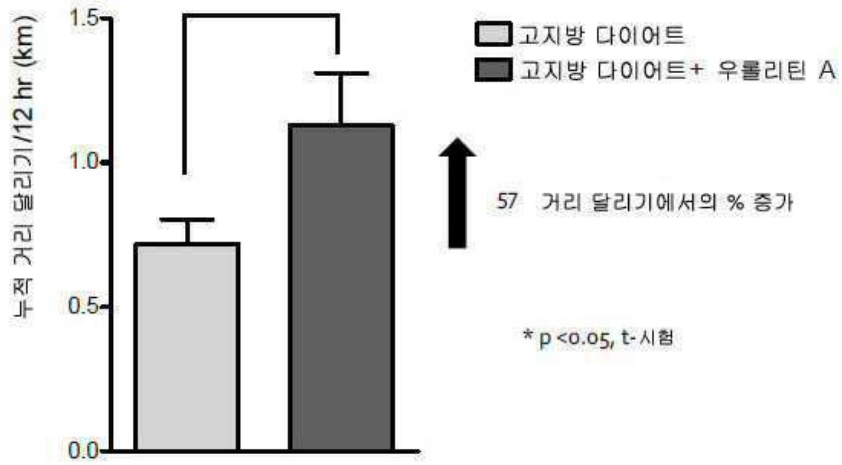


도면20

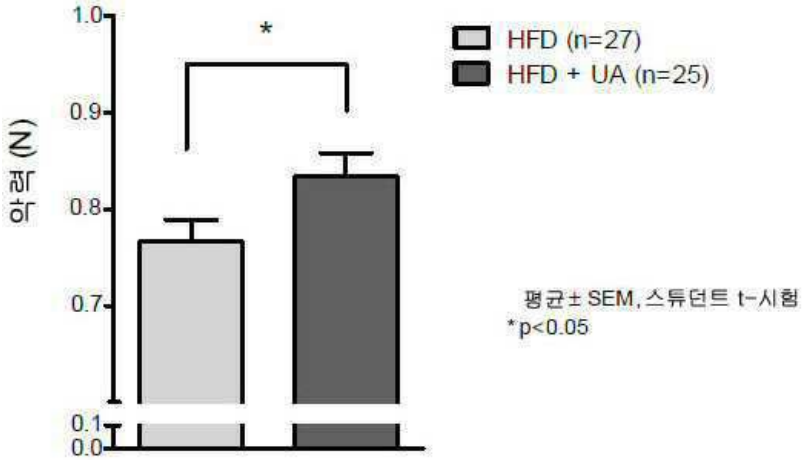

대조군 대 우롤리틴 A, * p<0.05, 2웨이 ANOVA
처리된 대조군 (N= 12)
우롤리틴 A (N=9)
누적 거리 (cm)
2.5x10^06
2.0x10^06
1.5x10^06
1000000
500000
0
25% 증가
29%
29.7%
1 일째
2 일째
3 일째
4 일째
5 일째
시간 (일수)


미처리된 대조군
우롤리틴 A
누적 거리 달리기/12 시간 (km)
6
4
2
0
*
2 일째
3 일째
4 일째
5 일째
* p<0.05, t-시험

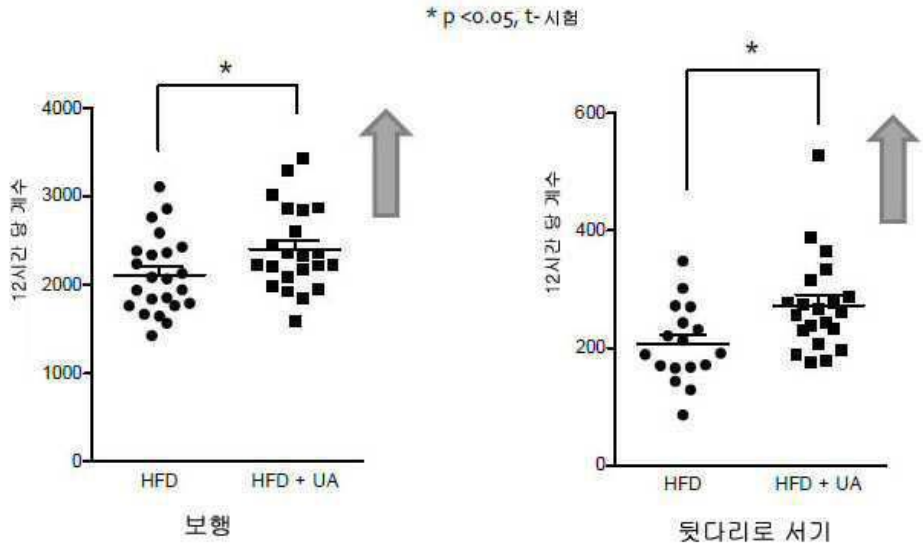
도면21



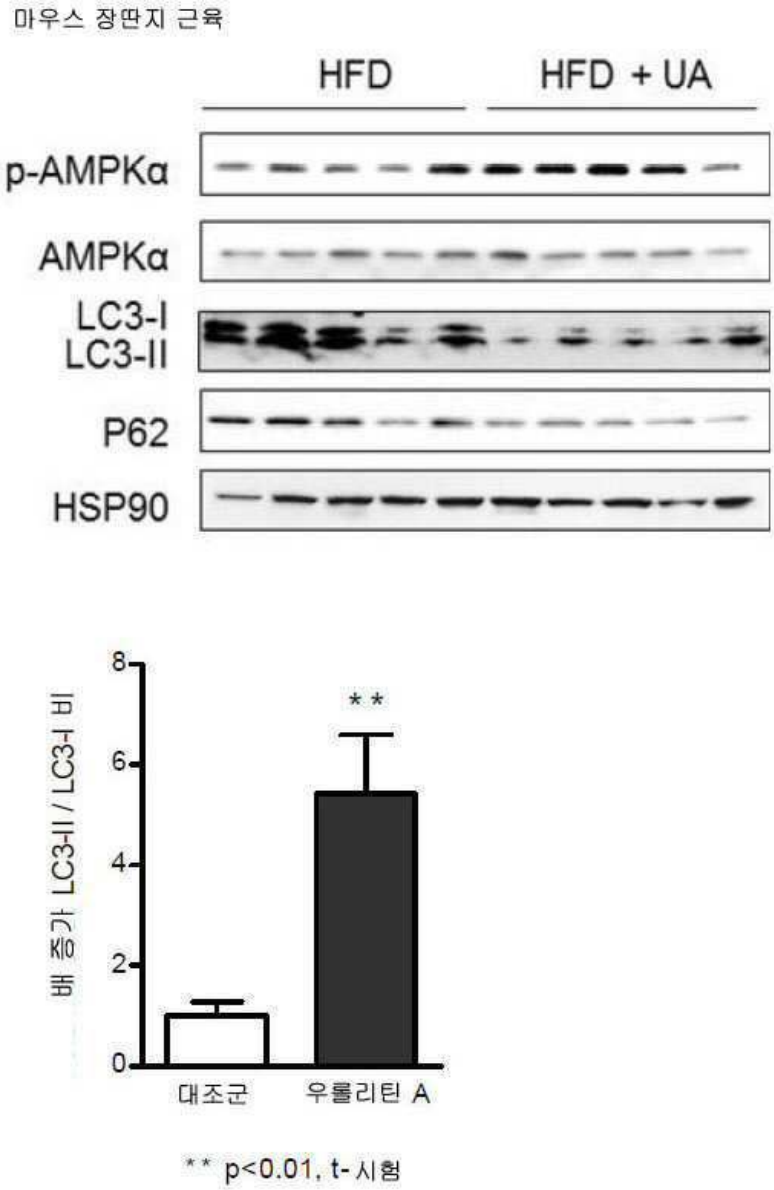
도면22



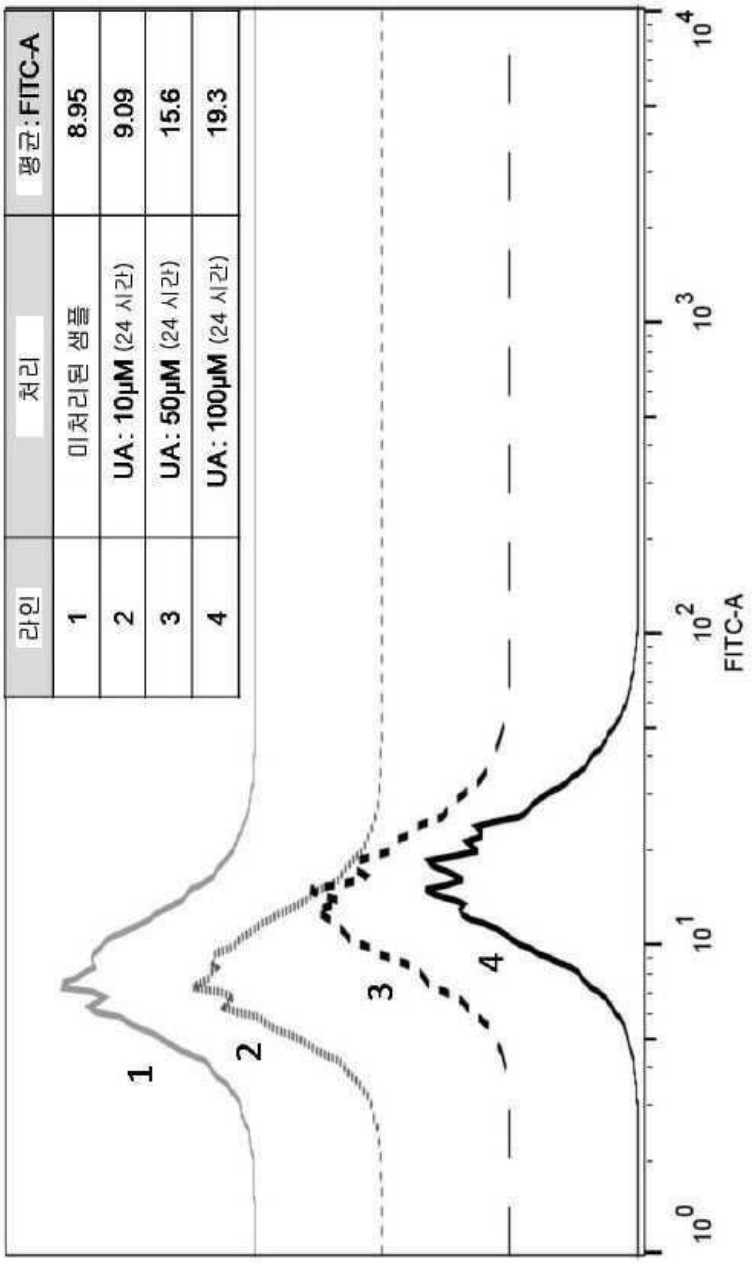
도면23



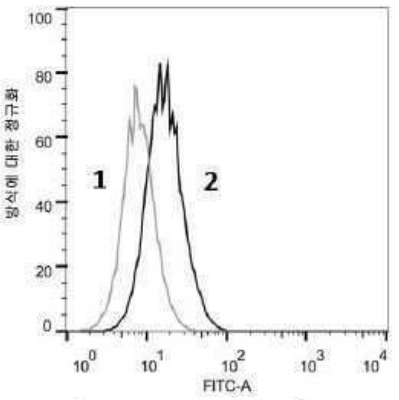
도면24


마우스 장딴지 근육
HFD
HFD + UA
p-AMPKα
AMPKα
LC3-I
LC3-II
P62
HSP90
8
6
4
2
0
**
배 증가 LC3-II / LC3-I 비
대조군
우롤리틴 A
** p<0.01, t-시험

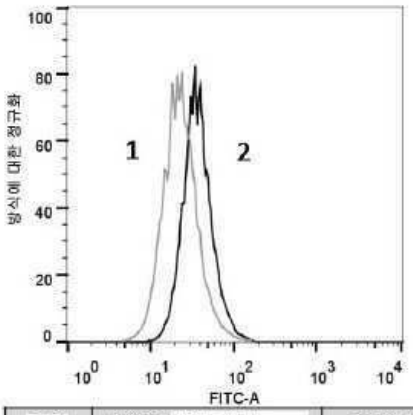
도면25


라인
처리
평균:FITC-A
1
미처리된 샘플
8.95
2
UA: 10μM (24 시간)
9.09
3
UA: 50μM (24 시간)
15.6
4
UA: 100μM (24 시간)
19.3
1
2
3
4
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
FITC-A

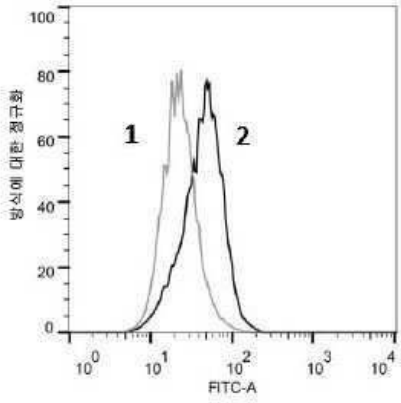
도면26



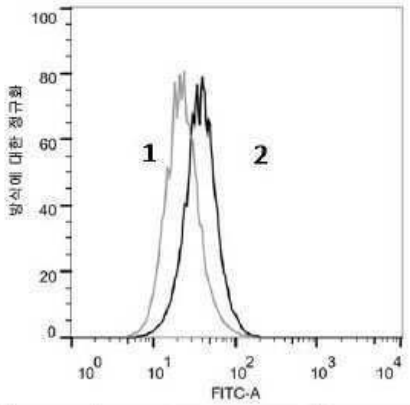
라인	C2C12 세포 처리	FITC-A
1	미처리된 대조군	8.95
2	UA : 100μM (24 시간)	19.3



라인	C2C12 세포 처리	FITC-A
1	미처리된 대조군	25.9
2	UB : 100μM (24 시간)	40.1

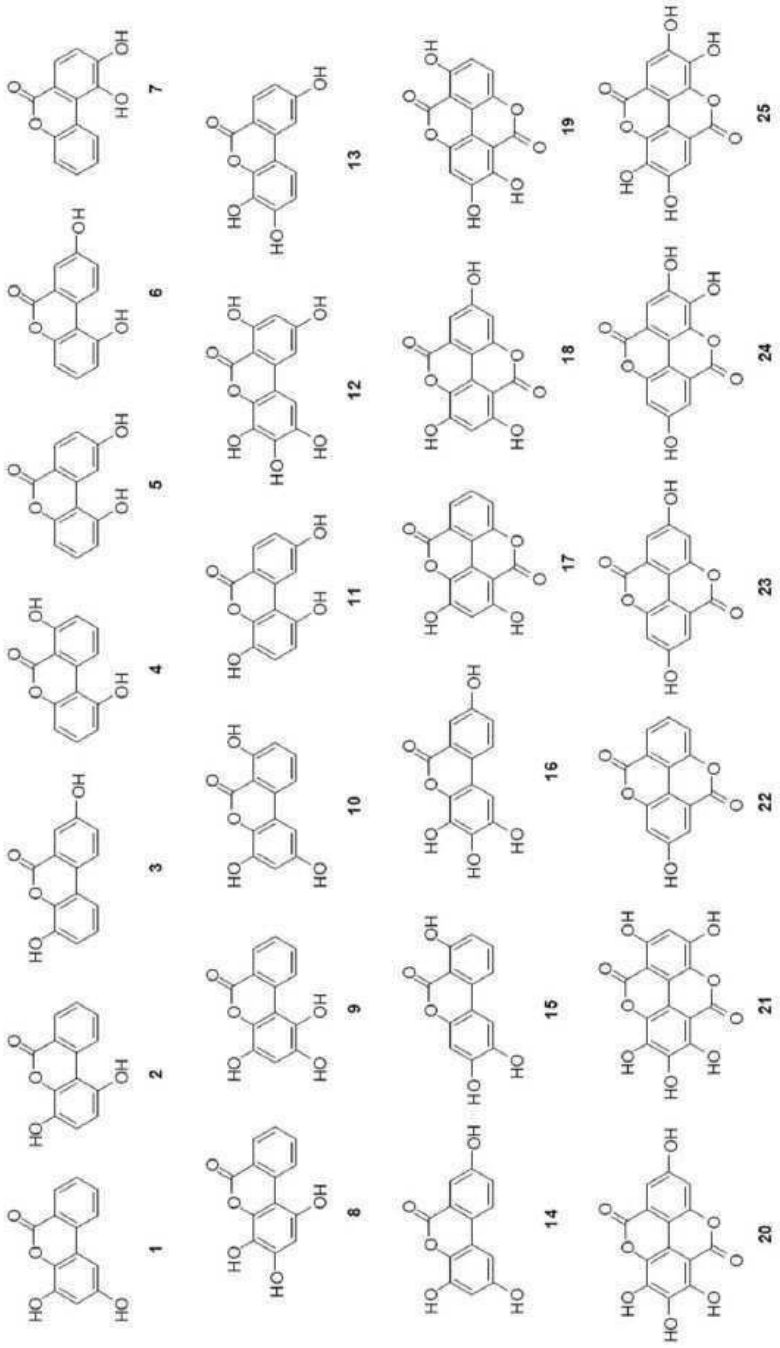


라인	C2C12 세포 처리	FITC-A
1	미처리된 대조군	25.9
2	UC : 100μM (24 시간)	49.7

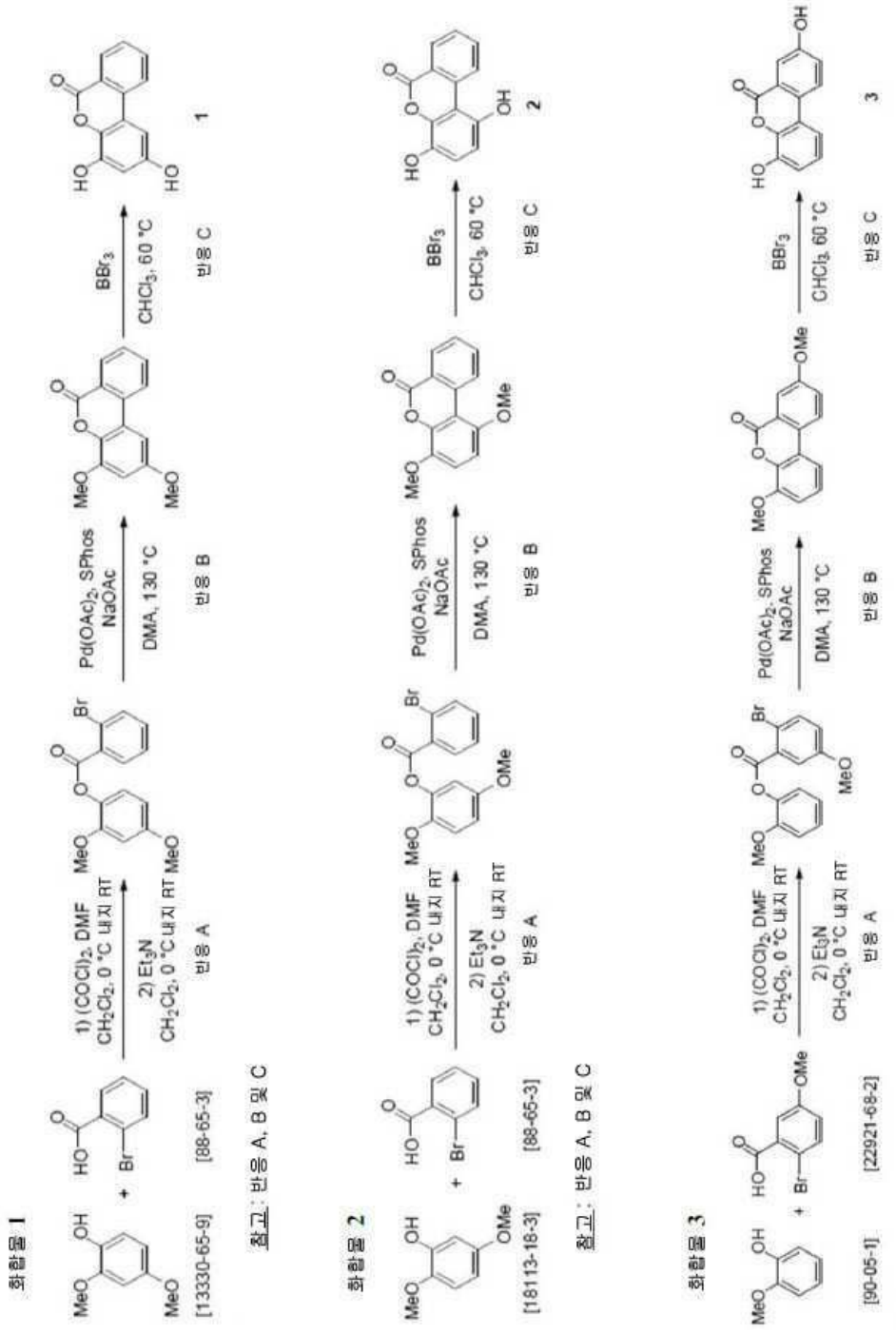


라인	C2C12 세포 처리	FITC-A
1	미처리된 대조군	25.9
2	UD : 100μM (24 시간)	41.6

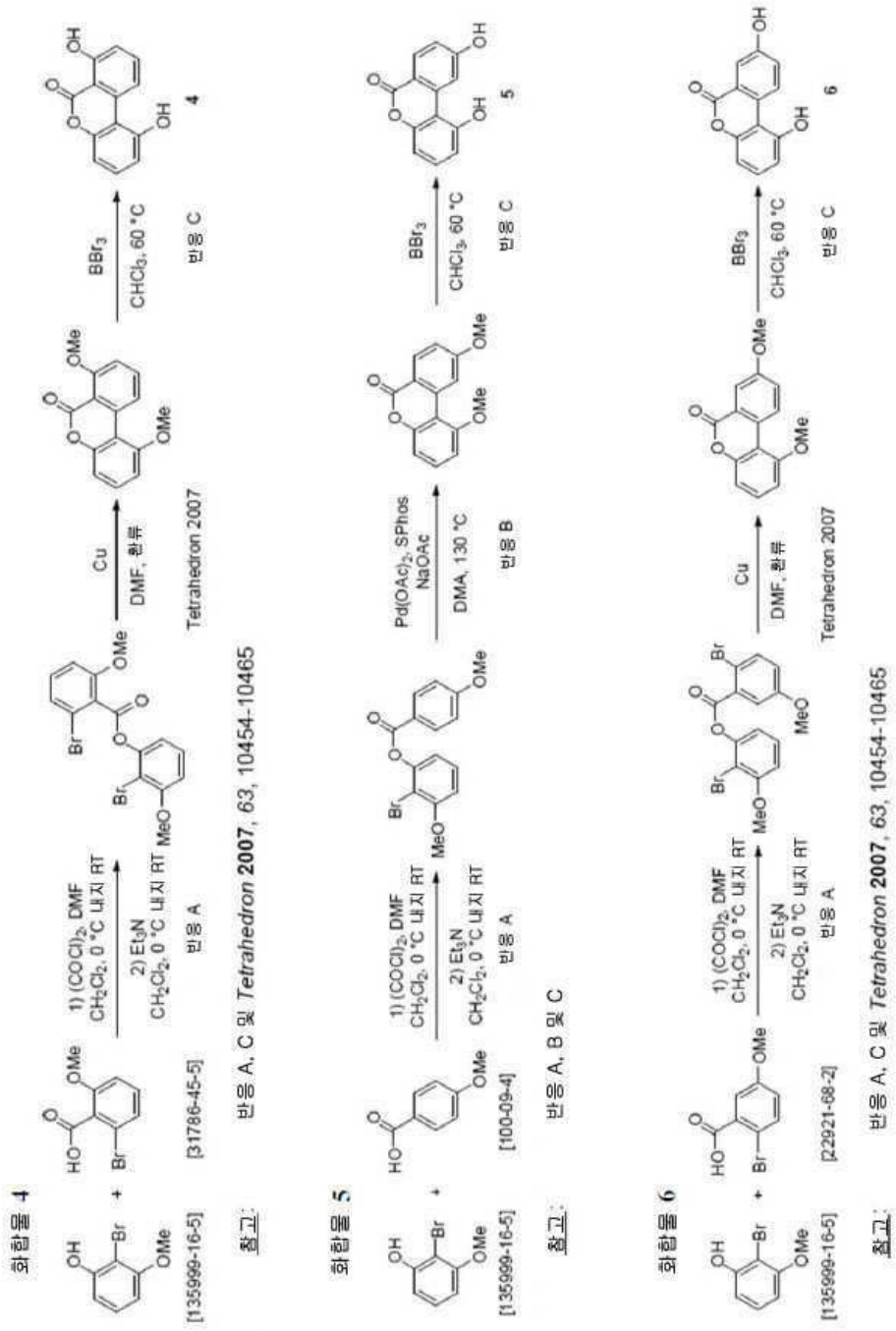
도면27



도면28a


화합물 1
[13330-65-9]
[88-65-3]
1) (COCl)2, DMF
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
2) Et3N
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
반응 A
Pd(OAc)2, SPhos
NaOAc
DMA, 130 °C
반응 B
BBr3
CHCl3, 60 °C
반응 C
1
참고 : 반응 A, B 및 C
화합물 2
[18113-18-3]
[88-65-3]
1) (COCl)2, DMF
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
2) Et3N
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
반응 A
Pd(OAc)2, SPhos
NaOAc
DMA, 130 °C
반응 B
BBr3
CHCl3, 60 °C
반응 C
2
참고 : 반응 A, B 및 C
화합물 3
[90-05-1]
[22921-68-2]
1) (COCl)2, DMF
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
2) Et3N
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
반응 A
Pd(OAc)2, SPhos
NaOAc
DMA, 130 °C
반응 B
BBr3
CHCl3, 60 °C
반응 C
3
참고 : 반응 A, B 및 C

도면28b

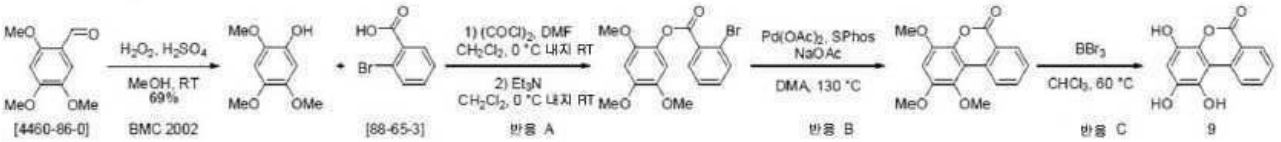

화합물 4
[135999-16-5]
[31786-45-5]
1) (COCl)2, DMF
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
2) Et3N
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
반응 A
Cu
DMF, 환류
Tetrahedron 2007
BBr3
CHCl3, 60 °C
반응 C
4
참고: 반응 A, C 및 Tetrahedron 2007, 63, 10454-10465
화합물 5
[135999-16-5]
[100-09-4]
1) (COCl)2, DMF
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
2) Et3N
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
반응 A
Pd(OAc)2, SPhos
NaOAc
DMA, 130 °C
반응 B
BBr3
CHCl3, 60 °C
반응 C
5
참고: 반응 A, B 및 C
화합물 6
[135999-16-5]
[22921-68-2]
1) (COCl)2, DMF
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
2) Et3N
CH2Cl2, 0 °C 내지 RT
반응 A
Cu
DMF, 환류
Tetrahedron 2007
BBr3
CHCl3, 60 °C
반응 C
6
참고: 반응 A, C 및 Tetrahedron 2007, 63, 10454-10465

도면28c

참고: Reactions A, C, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454-10465 and *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10552-10557

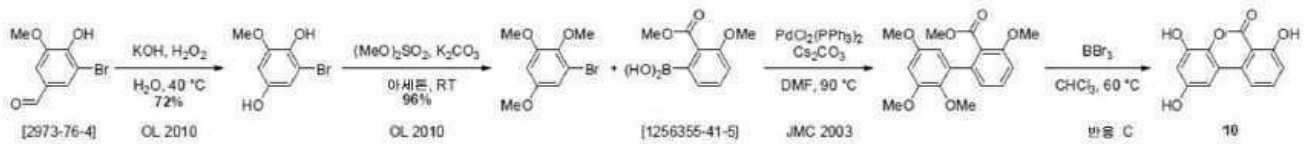
참고: Reactions C, D and *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6873-6887

화합물 9



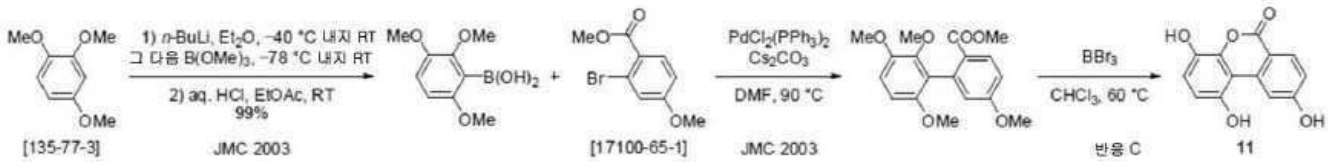
참고: Reactions A, B, C and *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 685-690

화합물 10



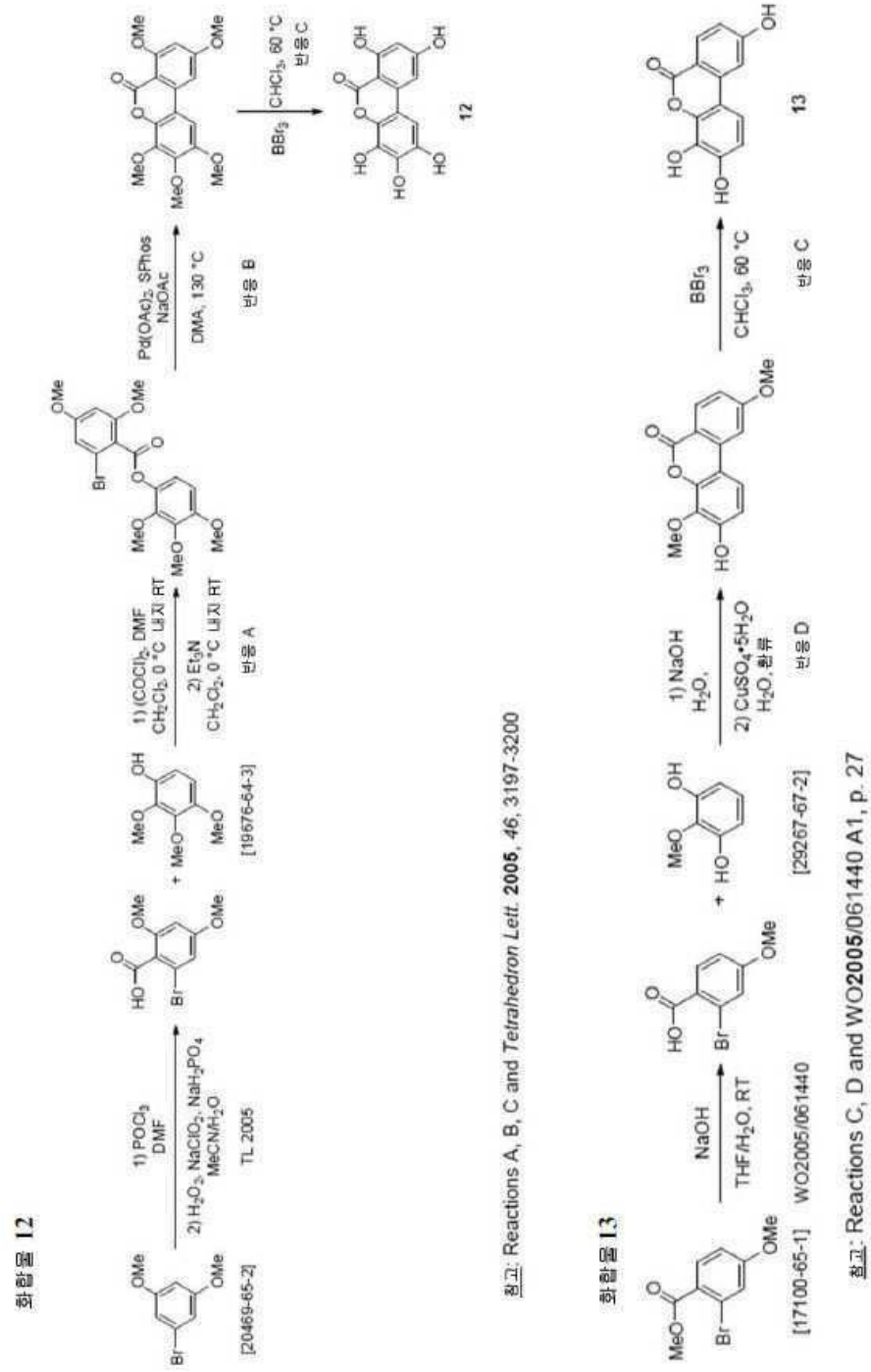
참고: Reaction C, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1428-1431 and *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1016-1030

화합물 11

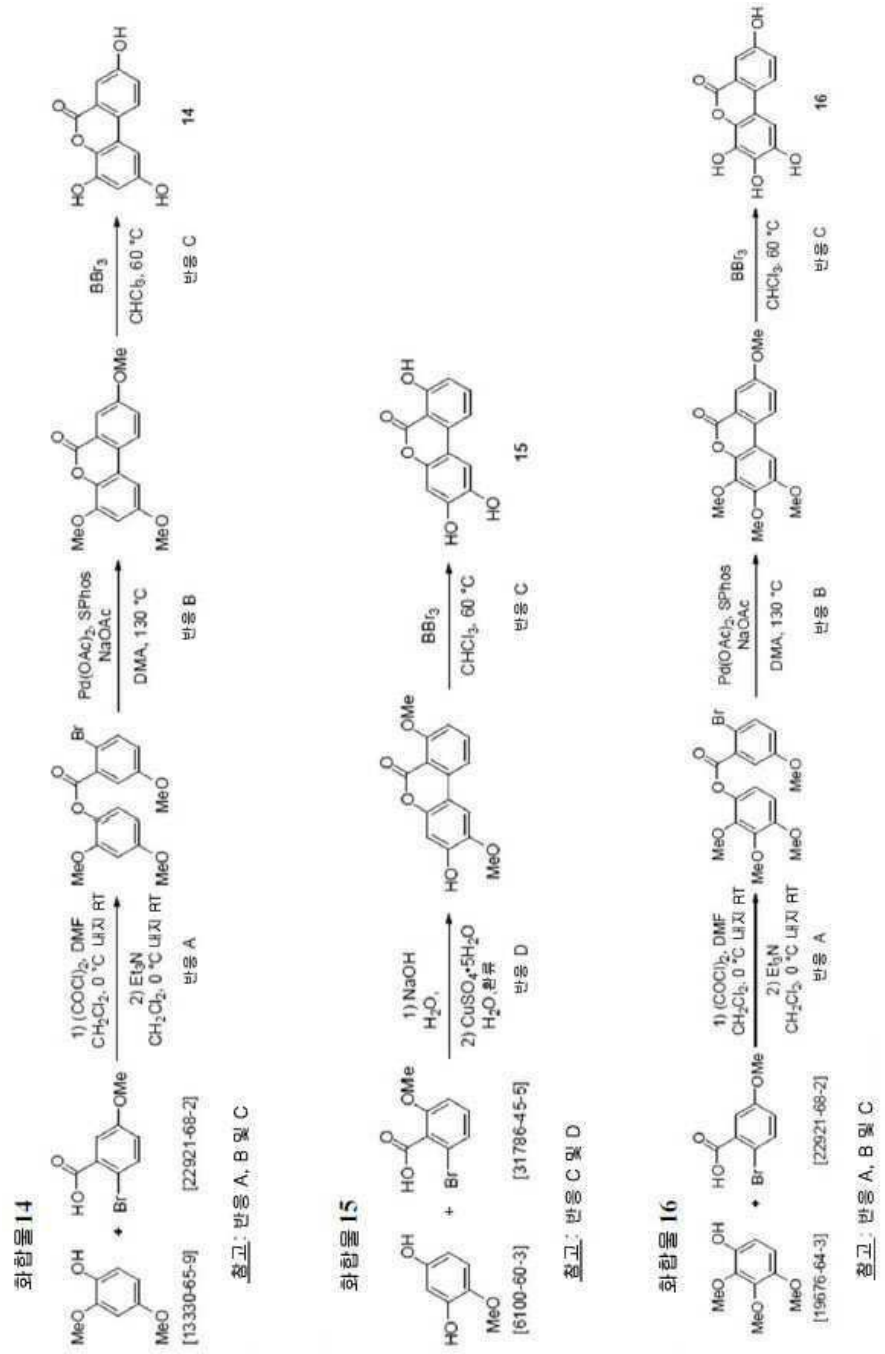


참고: Reaction C and *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1016-1030

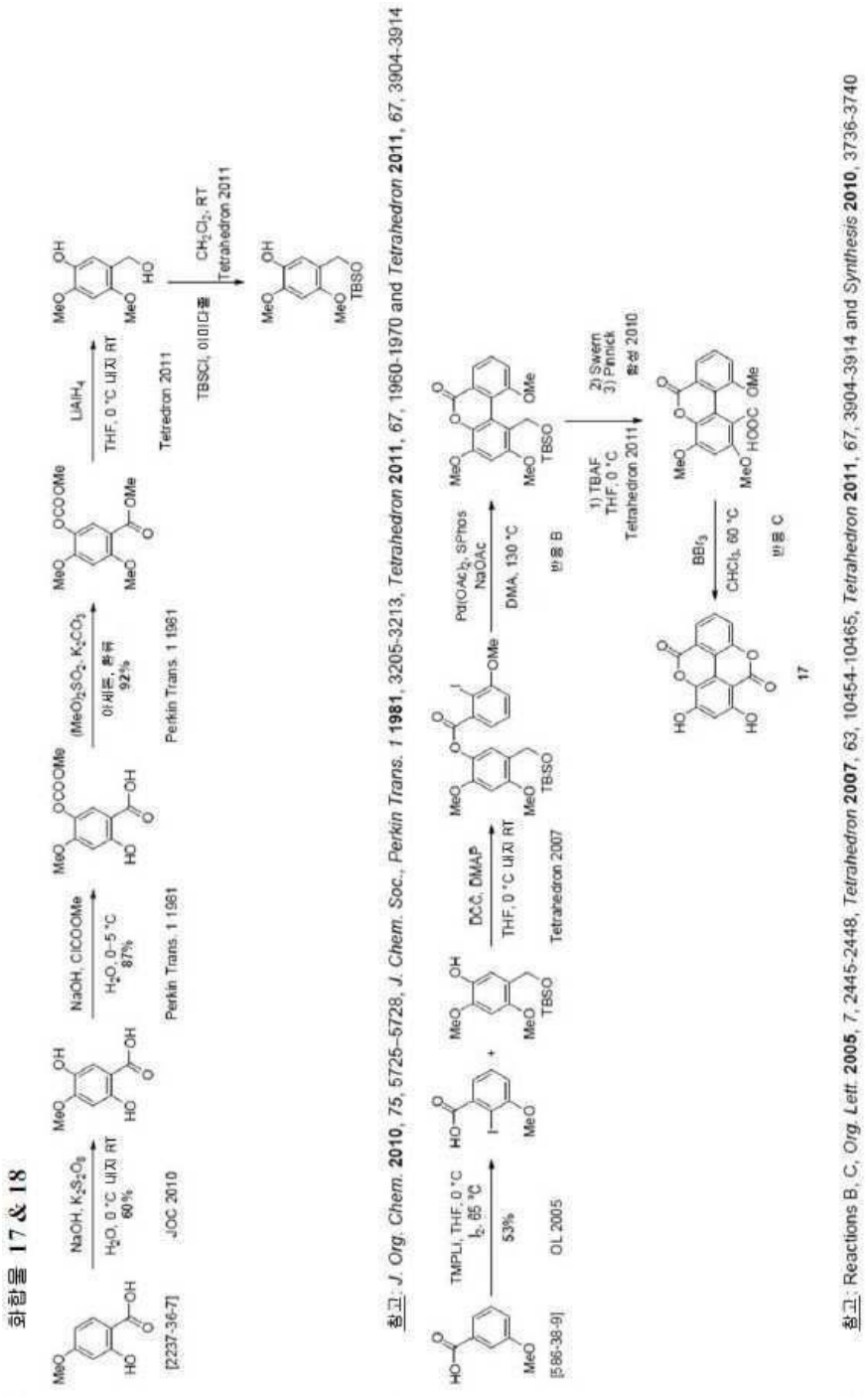
도면28e


화합물 12
[20469-65-2]
TL 2005
[19676-64-3]
반응 A
반응 B
12
참고: Reactions A, B, C and Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3197-3200
화합물 13
[17100-65-1]
WO2005/061440
[29267-67-2]
반응 D
반응 C
13
참고: Reactions C, D and WO2005/061440 A1, p. 27

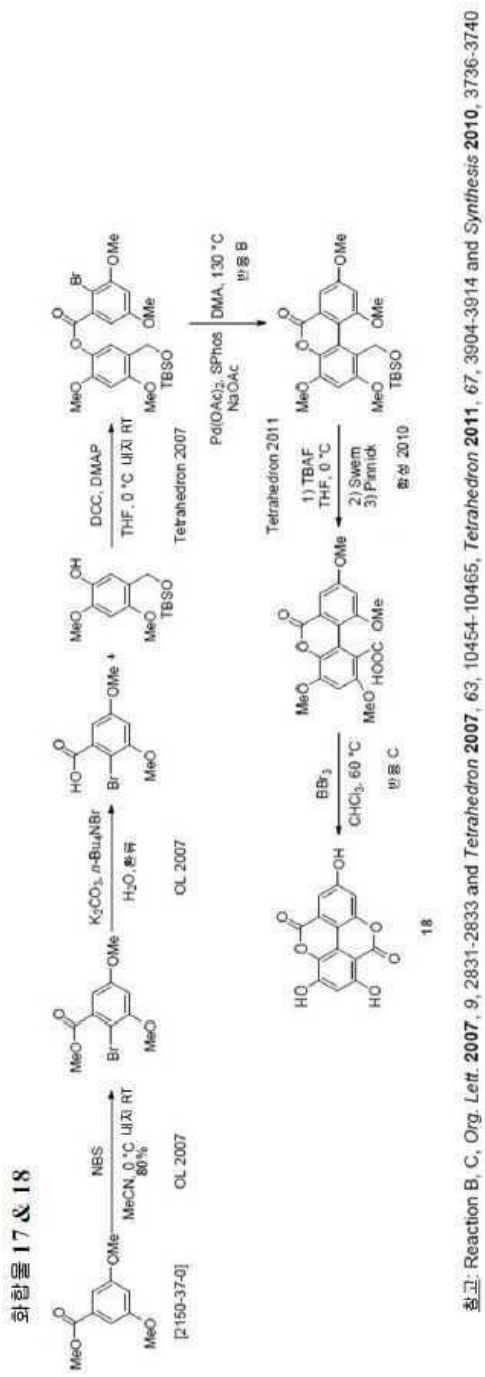
도면28f


화합물14
[13330-65-9]
[22921-68-2]
반응 A
반응 B
반응 C
14
참고: 반응 A, B 및 C
화합물15
[6100-60-3]
[31786-45-5]
반응 D
15
참고: 반응 C 및 D
화합물16
[19676-64-3]
[22921-68-2]
16
참고: 반응 A, B 및 C

도면28g

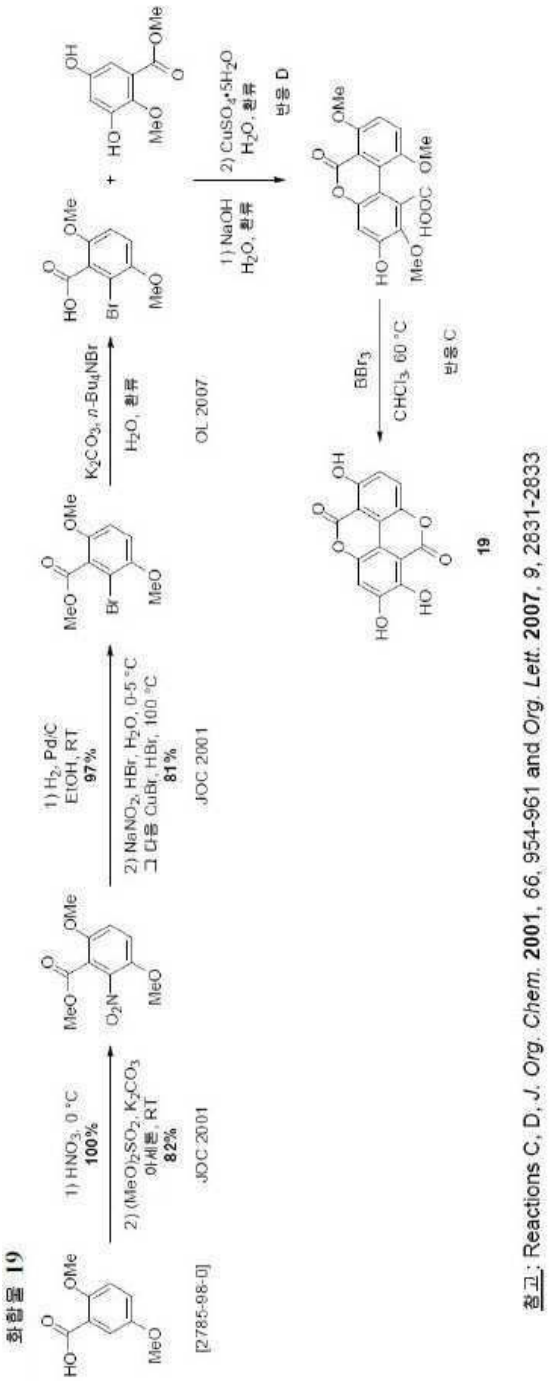

화합물 17 & 18
NaOH, $K_2S_2O_8$
H_2O, 0 °C 내지 RT
60%
JOC 2010
NaOH, ClCOOMe
H_2O, 0~5 °C
87%
Perkin Trans. 1 1981
$(MeO)_2SO_2$, K_2CO_3
아세톤, 환류
92%
Perkin Trans. 1 1981
$LiAlH_4$
THF, 0 °C 내지 RT
Tetredron 2011
TBSCl, 이미다졸
CH_2Cl_2, RT
Tetrahedron 2011
참고: J. Org. Chem. 2010, 75, 5725-5728, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1981, 3205-3213, Tetrahedron 2011, 67, 1960-1970 and Tetrahedron 2011, 67, 3904-3914
TMPLi, THF, 0 °C
I_2, 65 °C
53%
OL 2005
DCC, DMAP
THF, 0 °C 내지 RT
Tetrahedron 2007
$Pd(OAc)_2$, SPhos
NaOAc
DMA, 130 °C
반응 B
1) TBAF
THF, 0 °C
Tetrahedron 2011
2) Swern
3) Pinnick
참고 2010
BBr_3
$CHCl_3$, 60 °C
반응 C
17
참고: Reactions B, C, Org. Lett. 2005, 7, 2445-2448, Tetrahedron 2007, 63, 10454-10465, Tetrahedron 2011, 67, 3904-3914 and Synthesis 2010, 3736-3740

도면28h



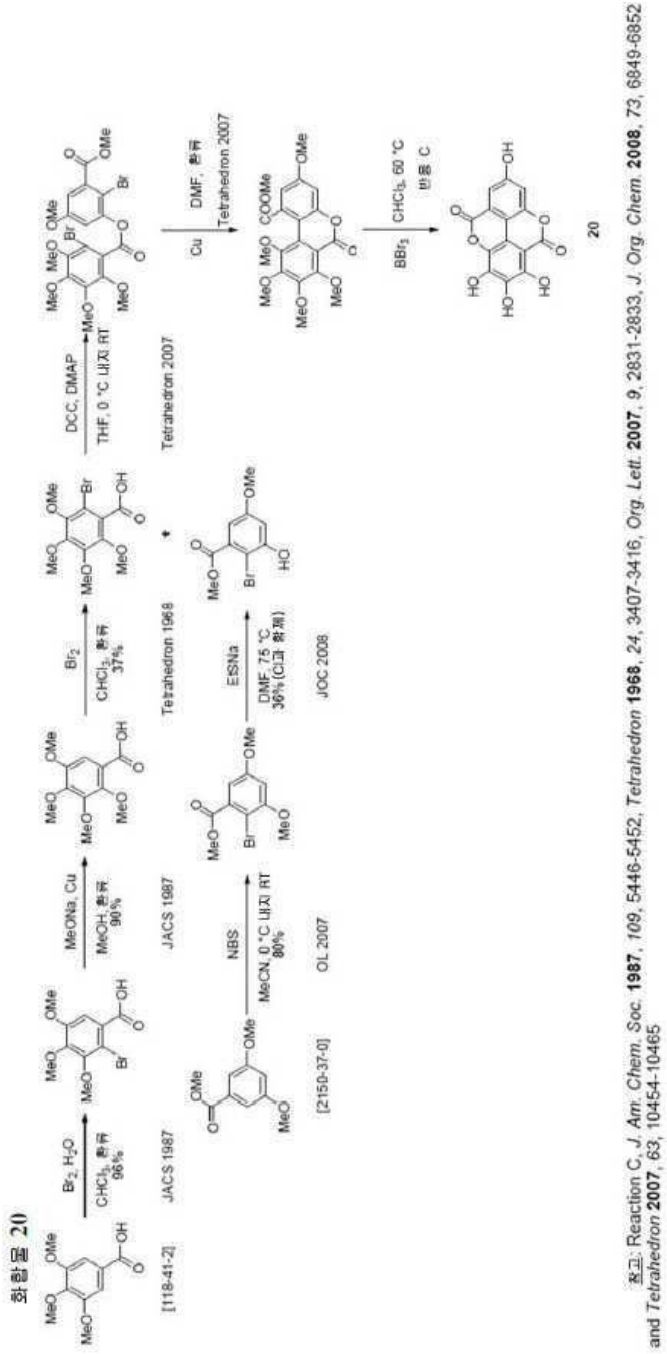
참고: Reaction B, C, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2831-2833 and *Tetrahedron* **2007**, 63, 10454-10465, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3904-3914 and *Synthesis* **2010**, 3736-3740

도면28i



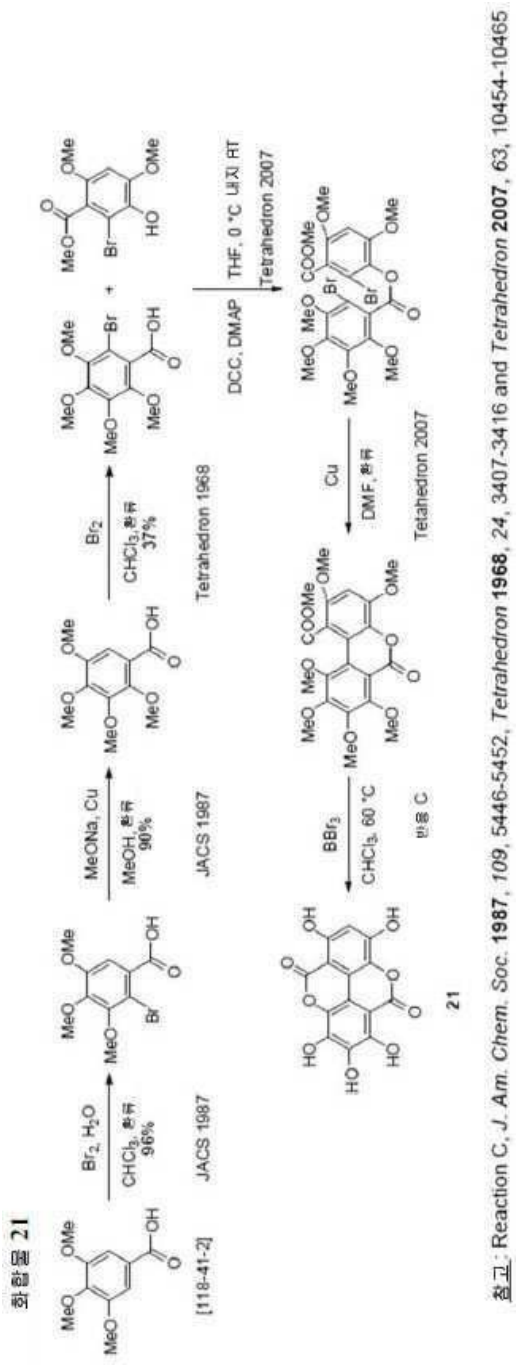
참고: Reactions C, D, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 954-961 and *Org. Lett.* **2007**, 9, 2831-2833

도면28j



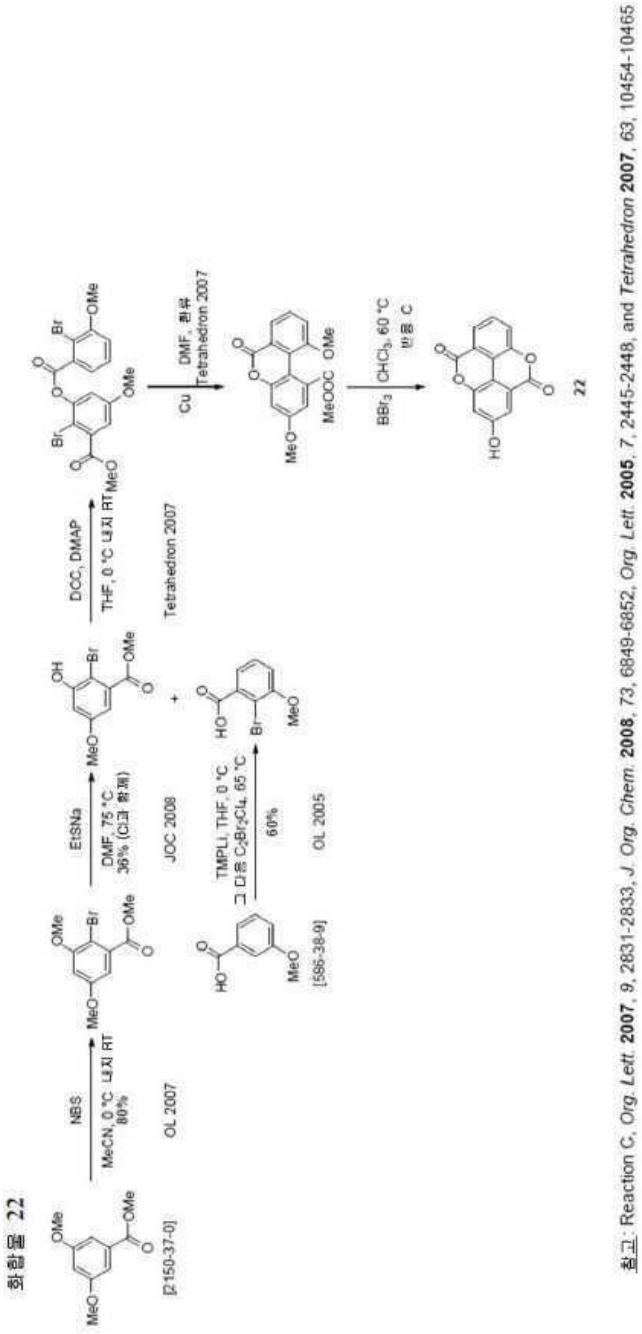
참고: Reaction C, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5452, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3407-3416, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2831-2833, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6849-6852 and *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454-10465

도면28k



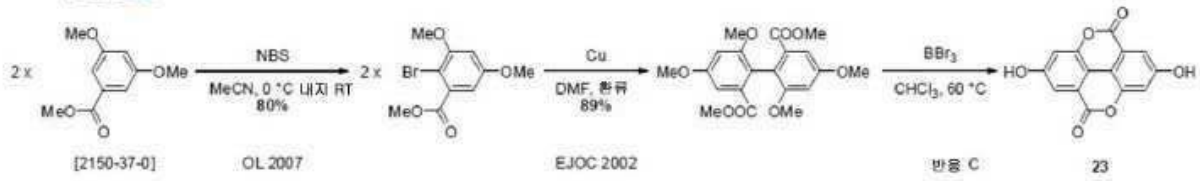
참고 : Reaction C, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5452, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3407-3416 and *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454-10465

도면281



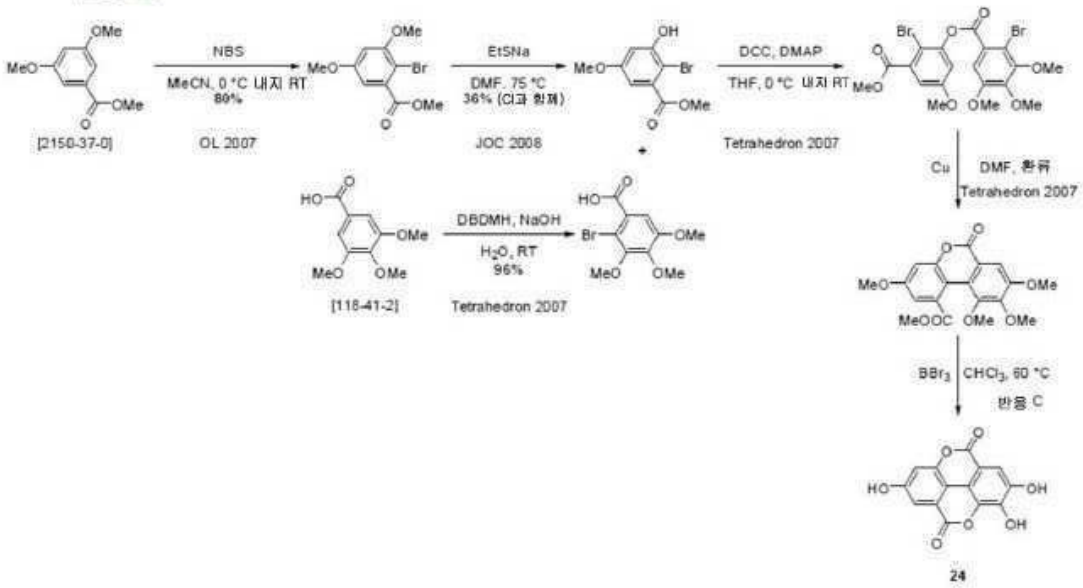
참고: Reaction C, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2831-2833, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6849-6852, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445-2448, and *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454-10465

화합물 23



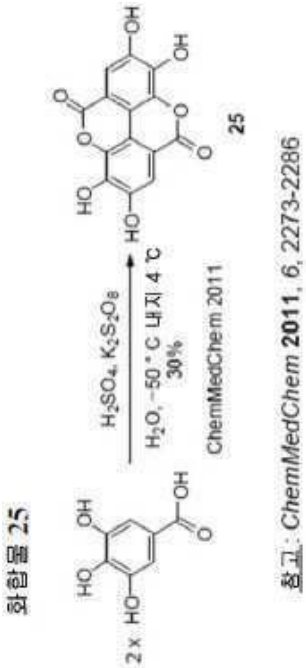
참고 : Reaction C, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2831-2833 and *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1096-1106

화합물 24



참고 : Reaction C, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2831-2833, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6849-6852 and *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454-10465

도면28n


화합물 25
2 x
H_2SO_4, $K_2S_2O_8$
H_2O, -50 °C 내지 4 °C
30%
ChemMedChem 2011
25
참고: ChemMedChem 2011, 6, 2273-2286